

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. P. Schölmerich

Vergleich von oralem
Glukose-Doppelbelastungstest nach
STAUB-TRAUGOTT und i. v. Tolbutamidtest

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Brigitte Haverkamp, geb. Kröscher
aus Brunn

Mainz 1968

Vergleich von oralem
Glukose-Doppelbelastungstest nach
STAUB-TRAUGOTT und i. v. Tolbutamidtest

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Brigitte Haverkamp, geb. Krösner
aus Brunn

Mainz 1968



Dekan:	Professor Dr. Schürmann
Referent:	Professor Dr. B. Knick
Korreferent:	Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	Seite 2
II. THEORETISCHER TEIL	
A. Diabetologische Begriffe	
1. Potentieller Diabetes	3
2. Latenter Diabetes	4
3. Asymptomatischer Diabetes	4
4. Klinischer Diabetes mellitus	5
B. Allgemeine Bedeutung der Diabetes-Suchtests.	6
C. Glukosetoleranztest	
1. Beschreibung des Tests	8
2. Modifikationen des Glukosetoleranztests	10
D. Tolbutamidtest	
1. Beschreibung des Tests	14
2. Auswertungskriterien	16
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
A. 1. Fragestellung	20
2. Krankengut	20
3. Testmethodik	22
4. Labormethodik	23
5. Beschreibung der statistischen Methodik	24
B. Eigene Ergebnisse	27
C. Diskussion der eigenen Ergebnisse	38
IV. ZUSAMMENFASSUNG	42
V. LITERATURVERZEICHNIS	43
VI. ANHANG: TABELLEN	53

I. EINLEITUNG

Die Zunahme des Diabetes mellitus seit dem letzten Weltkrieg bei allen zivilisierten Völkern ist nicht nur eine Folge der besseren Erkennungsmöglichkeiten, also nicht nur eine relative Zunahme, sondern auch eine absolute.

Die Früherkennung des Diabetes mellitus als wichtigste Voraussetzung zur Vermeidung von Spätschäden und Komplikationen erstreckt sich nicht nur auf die rechtzeitige Erkennung der manifesten Diabetiker, sondern ist im Besonderen in den letzten Jahren ausgedehnt worden auf frühe Diabetesstadien.

Im Gegensatz zum manifesten Diabetes mellitus mit seinen klassischen Symptomen, der auch vom aufgeklärten Laien zu vermuten ist, hat man zur Erkennung z.B. latenter Formen des Diabetes mellitus spezielle Untersuchungsmethoden entwickelt.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, zwei dieser Tests: oraler Glukose-Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT und i.v. Tolbutamidtest, in ihrer prognostischen Aussagekraft über das spätere Manifestwerden eines Diabetes mellitus oder das Ausbleiben einer Manifestation zu untersuchen.

II. THEORETISCHER TEIL

A. Diabetologische Begriffe

Im Weiteren sollen die verschiedenen diabetologisch gebräuchlichen Begriffe kurz erläutert werden: (114, 115)
Der Begriff " Praediabetes " wird im klinischen Sprachgebrauch fallen gelassen. Dieser früher " praediabetische Zustand " in der Diabetesentwicklung wird heute als " potentieller Diabetes " bezeichnet. Dabei ist der " potentielle Diabetes " ein umschriebenes Stadium des Krankheitsbildes " Diabetes mellitus ". Die Diagnose " Praediabetes " kann eigentlich nur retrospektiv gestellt werden, da sie die Zeitspanne von der Konzeption bis zur Manifestierung eines Diabetesstadiums bei jedem betroffenen Individuum umfaßt. Der Ausdruck " Praediabetes " ist deshalb nach SCHLIACK (91) vom Standpunkt des Klinikers von untergeordneter Bedeutung.

1) Potentieller Diabetes:

Wie der Namen " potentieller Diabetiker " schon aussagt, bezieht er sich auf Personen, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung und Manifestierung eines Diabetes mellitus gerechnet werden kann oder sogar muß.

Entscheidend wichtig ist, daß zu dieser Zeit, in der der Patient als " potentieller Diabetiker " bezeichnet wird, sämtliche Diabetes Suchtests völlig normal ausfallen und auch klinisch kein Anhalt für einen Diabetes mellitus gefunden werden kann.

Unter die Bezeichnung " potentielle Diabetiker " fallen: Kinder von Eltern, die beide Diabetiker sind, Väter und Mutter der betroffenen Individuen haben also einen manifesten Diabetes mellitus;

Kinder eines Elternpaares, von dem ein Elternteil Diabetiker ist, das andere gesunde Elternteil aus einer diabetisch vorbelasteten Familie stammt, so daß also ein Großelternteil an manifestem Diabetes mellitus erkrankt ist, oder diabetische Geschwister vorhanden sind;

Big - Baby - Mütter, also Frauen, die ein Kind mit einem Geburtsgewicht über 4500 g zur Welt gebracht haben; Mütter mit Totgeburten, die bei der Biopsie eine Inselzellhyperplasie aufwiesen, und die natürlich nicht auf Blutgruppeninkompatibilität beruhten; eineiige Zwillingsgeschwister eines Diabetikers.

2) Latenter Diabetes:

Unter die Bezeichnung " latenter Diabetiker " fällt ein Individuum mit folgenden definierten Symptomen: Klinisch besteht kein Anhalt für Diabetes mellitus. Auch der Glukosetoleranz Test und der i.v. Tolbutamidtest fallen noch normal aus. Aber unter Belastungsbedingungen zeigen die Diabetes Suchtests einen pathologischen Kurvenverlauf.

Diese Bedingungen sind: Jede Schwangerschaft, Fettleibigkeit, Infektionen und Stress-Situationen, wobei besonders letztere durch spezielle Provokationstests, z.B. dem Cortison Glukosetoleranz Test, imitiert werden können. In diesem Stadium hat man also schon als wichtigste Symptome pathologische Kurvenverläufe bei den Diabetes Suchtests unter Belastung.

3) Asymptomatischer Diabetes:

Neueren Datums ist die Tatsache, daß man heute zwischen dem latenten und manifesten Diabetes mellitus noch ein weiteres Diabetesstadium nominiert, den " asymptomatischen " oder " subklinischen " (35) oder " chemischen Diabetes mellitus ". (15) Dieses Stadium wird angenommen, wenn ein Patient einen pathologischen Kurvenverlauf im Glukosetoleranz Test aufweist, der Nüchternblutzuckerspiegel mit enzymatischen Methoden bestimmt aber unter 1,30 g/l im Kapillarblut oder 1,25 g/l im venösen Blut beträgt.

Außerdem bei Patienten, die eine pathologische Kurve im Glukosetoleranz Test haben und außerdem Nüchternblutzuckerwerte oberhalb der eben angeführten Bestimmungsergebnisse.

Im Gegensatz zum " latenten Diabetes " sind zur Gewinnung pathologischer Blutzuckerkurven bei den Diabetes Suchtests keine speziellen Belastungsbedingungen oder Provokations-

methoden mehr nötig, da in diesem Stadium die Tests spontan ein diabetisches Verhalten aufweisen.

4) Klinischer Diabetes mellitus:

Mit " klinischer Diabetes mellitus " wird das manifeste Krankheitsbild mit folgenden Symptomen bezeichnet:

Hyperglykaemie und Glykosurie als die Kardinalsymptome, Polydipsie, Polyurie und Abmagerung trotz Heißhunger und reichlicher Nahrungsaufnahme als Begleitsymptome. Dann natürlich alle auftretenden bekannten Komplikationen, die den Hauptsymptomen folgen, und das Gefäßsystem, die Nieren, den Stoffwechsel in Form von Ketose und Acidose usw. betreffen. Sämtliche Diabetes Suchtests fallen jetzt natürlich pathologisch aus, falls man sie durchführt.

B. Allgemeine Bedeutung der Diabetes Suchtests

Die Diabetes Suchtests haben ihre ungeheure Bedeutung in der Früherfassung eines Diabetesstadiums. Diese Früherfassung ist so eminent wichtig, um durch rechtzeitig eingeleitete Maßnahmen größere Schäden zu vermeiden.

ELLENBERG (28) berichtet über das Auftreten einer diabetischen Glomerulosklerose (KIMMELSTIEL WILSON) und einer Retinopathie auch ohne einen manifesten Diabetes mellitus. Ebenso soll eine deutliche diabetische Polyneuropathie der Manifestation eines Diabetes mellitus vorausgehen, vergleichbar mit der funikulären Myelose, die vor der haematologisch sichtbaren Störung der Perniziosa auftreten kann. (10, 27, 30)

JOHN (52) weist darauf hin, daß Neuritiden, Pyodermien, Zystitiden, Gallenwegsinfektionen und andere Infekte mitunter jahrelang vor der Manifestation des Diabetes bestehen.

BÖHLE und SCHRADE (11) weisen bei Patienten mit allgemeiner Arteriosklerose in 56% und bei Patienten mit Herzinfarkt sogar in 73% eine latent diabetische Stoffwechselstörung nach.

Auch KATSCH (56) fand manche Komplikationen, wie diabetische Neuropathie, Gefäßschäden und diabetischen Star schon vor der Manifestation der Krankheit auftreten. Er weist auf die Reversibilität der Erscheinungen im Frühstadium hin. Durch Berücksichtigung gewisser diätetischer Vorichtsmaßnahmen sei eine klinische " Heilung " einer leichten diabetischen Stoffwechselstörung möglich.

Im Hinblick gerade auf die Diät weist PETRIDES (84) nach, daß die Diabetesmorbidity in Ländern mit hohem Kalorien - und speziell Fettverbrauch wesentlich höher liegt als in ärmeren Ländern. Diese Morbidity schwankt in ein und demselben Land außerdem während Normal - und Notzeiten. PANZRAM (83) berichtet von 25 (9,1%) Teil - und 27 (9,8%) Vollremissionen, die allein durch Diät bei 294 Zuckerkranken erreicht wurden, sofern sie sehr früh er-

faßt wurden.

Auch ENGELHARDT (29) schreibt über Erfolge durch früh einsetzende Therapie: Bei Arbeitern mit latentem Diabetes wurde in einem doppelten Blindversuch nachgewiesen, daß die Glukosetoleranz sich nach 14 monatiger Behandlung mit Tolbutamid besserte.

Ebenso hat KNICK (63) in einer Follow - up - Studie über die Wirksamkeit der oralen Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten in Frühphasen des Alters - Diabetes - Typs berichtet.

Gleichfalls wird die " primär - metabolische Leberverfettung ", die als pathologisch anatomisches Substrat des Insulin - Lipogenese Effekts im Bereich des Leberparenchyms zu deuten ist, und als frühdiabetische Stoffwechselstörung den asymptomatischen Stadien des Alters - Diabetes lange vorausgeht, beschrieben. (54, 4, 61, 62) Auch diese spezielle Störung ist unter Diät - Restriktion kausal mit den antidiabetischen Sulfonylharnstoffderivaten zu therapieren. (4, 54, 62, 111)

Allein schon unter Gewichtsreduktion gibt es Spontanremissionen von diabetischen Frühstadien, wie MEHNERT (73) und NEWBURGH (8) nachgewiesen haben.

Ein weiteres wichtiges Problem sind frühe Diabetes - Stadien und Schwangerschaft. Hier gilt es nicht nur allein die Schwangere durch richtige Diät und gezielte Therapie, sondern auch das gefährdete Kind zu schützen. MALINS (71) beschreibt unter anderem, daß die Totgeburtsrate mit Näherung der Gravidität an den Diabetes - Manifestationstermin erheblich ansteigt. Z.B. werden 13,8% der Kinder tot geboren, wenn die Gravidität in einem Zeitraum von 5 Jahren vor dem Diabetes - Manifestationstermin liegt, nach KADE (53) sogar 30,5, ist der Zwischenraum länger, so fällt die Totgeburtshäufigkeit auf 3,9%.

Diese wenigen Beispiele zeigen, daß es aus prophylaktischen Gründen, um Komplikationen und Spätschäden zu vermeiden, die ja nicht unabdingbar im Verlauf der Zuckerkrankheit auftreten müssen, nötig ist, diese Krankheit so früh wie möglich

zu erkennen. Da sie aber in den Frühstadien noch keine klinisch faßbaren Symptome zu verursachen braucht, sind die Diabetes Suchtests unentbehrlich, eine frühe diabetische Stoffwechselstörung aufzudecken, da nur sie dazu in der Lage sind.

C. Glukosetoleranz Test

1) Beschreibung des oralen Glukose - Doppelbelastungstests: Der orale Glukose - Doppelbelastungstest wurde zum ersten Mal 1921 von STAUB (96, 97, 98) und 1922 von TRAUGOTT (101) beschrieben und in die klinische Labormethodik eingeführt. Seit dieser Zeit zählt er zu den geläufigen Routine - Untersuchungen in der Diabetes Diagnostik.

Der " STAUB-TRAUGOTT-Test " ist ein oraler Belastungstest und dadurch in gewissem Sinne von der Resorptionsgeschwindigkeit und -möglichkeit des Magen - Darm - Traktes abhängig. Er ahmt aber genau die physiologischen Verhältnisse der Nahrungsaufnahme nach.

Außerdem wird dieser Test, wie alle auf der Glukosetoleranz beruhenden Testverfahren, durch die im Alter stark abnehmende Glukosetoleranz ziemlich stark belastet. (55, 66)

So fand JAHNKE (51) bei der Hälfte der von ihm untersuchten Patienten im Alter von 40 - 60 Jahren und bei 2/3 der noch älteren Fälle einen pathologischen Ausfall des oralen Glukosetoleranztests, der Tolbutamidtest war nur in 9,0 der Fälle pathologisch.

Auch bei Leberzirrhotikern ist die Glukosetoleranz herabgesetzt. (25, 65, 77, 88)

Nach CREUTZFELDT (23) besteht zwischen der Insulin Ausschüttung und dem Testergebnis keine vollständige Übereinstimmung, vor allem bleibt das Ausmaß der Gegenregulation immer ein unbekannter Faktor.

Das Testverfahren setzt voraus, daß drei Tage vor Durchführung des Tests eine tägliche Zufuhr von 150 bis 300 g Kohlenhydraten gewährleistet ist, und dadurch die Insel-

zellen zu einer maximalen Insulinproduktion angeregt worden sind. (81, 112) Eine spezielle Diät scheint jedoch nicht erforderlich zu sein, da in der üblichen Vollkost ungefähr 300 - 350 g Kohlenhydrate enthalten sind, das sind 55 bis 60% des Tageskalorienbedarfs.

Im Anschluß an zwölfstündige Nahrungskarenz, in der auch nicht geraucht oder getrunken werden darf, und der Patient sich in keiner Weise belasten soll, wird der Test mit 2 x 50 g Glukose oral durchgeführt. Die genaue Testmethodik wird weiter hinten beschrieben.

Beim oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAU-GOTT gelten folgende Auswertungskriterien:

Als pathologisch wird eine Blutzuckerkurve bezeichnet, wenn: Die Kurve in ihrem Verlauf nur einen Gipfel aufweist, bei vorhandener Zweigipflichkeit der zweite Gipfel höher ist als der erste,

der Endwert der Kurve höher ist als der Ausgangswert, Einzelwerte der Kurve über 170 mg% betragen.

Eine Blutzuckerkurve wird in jedem Fall als pathologisch bezeichnet, in dem eines dieser vier Kriterien oder mehrere positiv sind.

Als normal wird die Blutzuckerkurve und damit das Testergebnis bezeichnet, wenn:

Die Blutzuckerkurve in ihrem Verlauf zwei Gipfel aufweist, der zweite Gipfel niedriger als der erste Gipfel bleibt, der Endwert niedriger als der Ausgangswert ist, und die einzelnen Blutzuckerwerte der Kurve unter 170 mg% bleiben.

Generell für alle auf der Glukosetoleranz beruhenden Testverfahren gelten einige Einschränkungen und Gegenindikationen, von denen die wichtigsten kurz genannt werden sollen (64):

Fraglich in der Aussagekraft wird ein Test bei Stress - Situationen, z.B. nach Schädeltrauma oder CO-Intoxikation, in der Gravidität, bei Schilddrüsenerkrankungen, nach Myocardinfarkt, Magenresektion, langer Bettlägerigkeit oder

nach Saluretika - Therapie mit Mitteln der Thiazid - Reihe, die Antihypertensiva oder Alpha-Methyl-Dopa enthalten, und bei starker Adipositas.

Kontraindiziert sind diese Tests bei enteralen Erkrankungen, z.B. Malabsorptionssyndrom oder Enteritis, bei akuter und chronischer Hepatitis und bei fieberhaften Infektionskrankheiten; drei Tage praemenstruell, während und drei Tage nach erfolgter Menstruation; unter Therapie mit folgenden Medikamenten: Corticosteroiden, Tranquilizern, Barbituraten, Salicylaten, Laxantien und Antikonzipientien. Man muß diese Therapeutica mindestens drei Tage vor der Testdurchführung absetzen.

2) Modifikationen des Glukosetoleranztests:

Es sind zahlreiche Modifikationen des oralen Glukose - Doppelbelastungstests ausgearbeitet und beschrieben worden. Ganz physiologisch ist die Glukosetoleranz durch Gabe von einem Probefrühstück zu prüfen. Nach WEST (109) ist diese postprandiale Blutzuckerbestimmung bei Wiederholung des die gleiche Menge an Kohlenhydraten enthaltenden Frühstücks besser reproduzierbar als die Wiederholung des oralen Glukosetoleranztests mit verschiedenen Glukosegaben durchgeführt. Nach ihm sind Probefrühstück und oraler Glukosetoleranztest gleichwertig. Auch MOSENTHAL (76) und UNGER (103) haben als Kurz- oder Screening - Test die Bestimmung des Blutzuckers eine und zwei Stunden nach kohlenhydratreicher Mahlzeit beschrieben. Besondere Bedeutung wird dem 2-Stunden-Wert beigemessen.

Weiter wird der orale Standard-Glukosetoleranztest sehr häufig durchgeführt und zwar sowohl mit 100 g als auch mit 50 g Glukose. Der Patient soll bei dem Test sitzen.

Einmal werden 100 g Glukose in 400 ml Flüssigkeit bei 25° Celsius in 5 Minuten zu trinken gegeben. Blutzuckerbestimmungen werden nüchtern, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach dem Trunk vorgenommen. Pathologisch ist der Test, wenn der 60-Minuten-Wert über 200 mg% kapillar und der 120-Minuten-

Wert über 140 mg% kapillar liegt, außerdem, wenn im Harn die Zuckerproben positiv werden. (113) Diese Angaben decken sich mit den von LAMBERT (68) beschriebenen Werten.

Zum anderen werden 50 g Glukose in 300 ml Tee bei 25° Celsius gelöst gereicht und müssen in 5 Minuten getrunken werden. Die kapillaren Blutentnahmen zur Zuckerbestimmung erfolgen nüchtern, nach 60, 120 und 180 Minuten. Ein Diabetes wird sicher angenommen, wenn der 60-Minuten-Wert über 180 mg% und der 120-Minuten-Wert über 120 mg% liegen.

CONN (18) gibt als Dosis 1,75 g Glukose pro kg Idealgewicht gelöst in 250 cm³ Wasser, welches in 5 - 10 Minuten zu trinken ist, an.

Die Reproduzierbarkeit der Glukosetoleranztests ist unterschiedlich, und zwar ist sie altersabhängig. (1)

Nach GOTO (40) ist die Standard-Glukose-Belastung der oralen Glukose - Doppelbelastung gleichwertig, da der zweite Gipfel der STAUB TRAUGOTT - Kurve auch aus dem Kurvenverlauf der einfachen Belastung errechnet werden kann.

CONSTAM (20) gibt eine weitere Modifikation des Glukose - Doppelbelastungstests an. Nach ihm werden zweimal 30 g Glukose in 300 ml Flüssigkeit gereicht. Es wird dabei angenommen, daß bei diesen geringen Mengen an Glukose die Empfindlichkeit des Tests durch die besseren Resorptionsbedingungen größer ist.

Eine weitere Abwandlung ist der Cortison-Glukosetoleranztest nach FAJANS und CONN! (32, 34)

Auch beim Cortison-Glukosetoleranztest zeigt sich eine stärkere Überhöhung der Kurve mit zunehmendem Alter (90) und eine verzögerte Rückkehr zum Ausgangswert. (49)

Nach OBERDISSE (81) bedeutet die kombinierte Cortison-Glukosebelastung einen Fortschritt gegenüber der einfachen Glukosebelastung, da sich in 18% der Fälle ein pathologischer Verlauf der Blutzuckerkurve feststellen ließ, der mit der einfachen Belastung normal war.

Nach LAMBERT (68) wird durch die zusätzliche Cortisongabe die Glukosetoleranz-Kurve zwar auf ein höheres Niveau ange-

hoben, ihre Aussagevalenz ist aber nicht größer als die der einfachen Standard - Glukosebelastung. KNICK (64) empfiehlt, den Cortison - Glukosetoleranztest nur im Rahmen von Forschungsprogrammen anzuwenden.

FLIEGEL und Mitarbeiter (36) haben vergleichende Untersuchungen mit sechs verschiedenen synthetischen Steroiden der Nebennierenrinde durchgeführt und zeigen die unterschiedliche diabetogene Wirkung der einzelnen Substanzen. Die größte Wirkung hat das 6-Methylprednisolon. FLIEGEL (36) gab dreimal 16 mg seiner zu untersuchenden Steroide und zwar 8 und 4 Stunden vor Testbeginn. Gemeinsam mit der letzten NNR-Steroidgabe werden 50 g Glukose in Flüssigkeit gelöst gereicht. Blutzuckerbestimmungen werden nach drei und vier Stunden durchgeführt. Bei Gesunden darf der Blutzucker 180 mg% nicht überschreiten, bei Diabetikern liegen die Werte darüber. Sowohl bei diabetischen Personen als auch bei Gesunden liegt der 3-Stunden-Wert höher als der nach vier Stunden gemessene.

Nach FAJANS und CONN (34) werden 100 g Glukoselösung oral an den Probanden verabreicht. 8, 5 und 2 Stunden vor der Glukosegabe werden jeweils 50 mg Cortisonacetat oder 20 mg Prednison oder Prednisolon ebenfalls oral verabreicht. Bei einem Körpergewicht von über 80 kg wird eine Dosis von 62,5 mg Cortisonacetat oder 25 mg Prednison / Prednisolon gegeben.

Das Testergebnis wird pathologisch beurteilt, (34, 41) wenn der Blutzucker nach einer Stunde über 200 mg% und nach zwei Stunden über 140 mg% ansteigt.

Liegen Resorptionsstörungen vor oder sind sie zu vermuten, so führt man den intra venösen Glukosetoleranztest nach CONARD (16, 17) durch. Hierbei werden 0,33 g Traubenzucker pro kg Körpergewicht in Form einer 40% igen Lösung innerhalb von zwei Minuten i.v. verabfolgt, nach vorheriger Bestimmung des Nüchternblutzuckers. Es folgen dann weitere Bestimmungen nach 4 Minuten und weiter im Abstand von 10 Minuten bis zur 65. Minute. Gerade der Fortfall des Störfaktors der Glukoseresorption wird von SCRIBA (93)

als besonderer Vorteil hingestellt. Dieser Autor gibt 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht in 50% iger Lösung als Testdosis an.

Üblicherweise werden 1 ml 50% iger Glukoselösung pro kg Körpergewicht mit 0,9% iger Kochsalzlösung auf ein Volumen von 150 ml in einer Infusionsflasche aufgefüllt. Diese Lösung kann innerhalb von 3 - 5 Minuten infundiert werden. Kapillarblut zur Zuckerbestimmung wird wie schon gesagt entnommen. Der Test wird nach dem Glukose - Assimilationskoeffizienten beurteilt. (93) Dieser errechnet sich nach der vereinfachten Formel:

$$C(t) = C(0) e^{-kt}$$

Dabei sind $C(t)$ = Glukose in mg% zu einer beliebigen Zeit (t) und $C(0)$ = Glukose in mg% unmittelbar nach der Infusion. Für den Fall, daß $C(T) = 1/2 C(0)$ und T also Halbwertszeit für die Glukose ist, gilt:

$$1/2 C(0) = C(0) e^{-kT}$$

$$1/2 = e^{-kT}$$

$$-kT = 1 \ln 1/2$$

$$k = \frac{1 \ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

k wird üblicherweise mit 100 multipliziert; man erhält die Glukoseelimination in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit. Für die Beurteilung gilt nach SCRIBA (93):

$k = 1,4 - 2,0$ normal,

$k > 2,0$ hohe bzw. erhöhte Glukosetoleranz,

$k < 1,1$ diabetische Stoffwechsellage,

$k = 1,1 - 1,25$ verdächtig auf diabetische Stoffwechsellage.

Auch FRANKSON (37), DITZEL (26) und CAMARINI - DAVALOS (14) weisen nach der intra venösen Glukosebelastung auf die Berechnung des Glukose - Assimilationskoeffizienten hin und messen ihm eine besondere diagnostische Aussagekraft bei.

Nach HEINSEN (46) sind die peroralen Zuckerbelastungen im allgemeinen der parenteralen Verabreichung von Glukose vorzuziehen, da sie den physiologischen Verhältnissen der Nah-

rungsaufnahme entsprechen und einen guten Einblick in den Kohlenhydratstoffwechsel gewähren.

D. Tolbutamidtest:

1) Beschreibung des Tests:

Der intravenöse Tolbutamidtest bietet praktisch den Vorteil, daß er nach einer Stunde beendet ist und dadurch für den Patienten weniger belastend ist, außerdem sind weniger Blutentnahmen erforderlich. Die verschiedenen auf der Glukosetoleranz beruhenden Tests dauern hingegen 3 bis 4 Stunden. (32, 33, 96, 98, 101) KAPLAN (55) betont zusätzlich die diagnostische Spezifität und die gute Reproduzierbarkeit des Tolbutamidtests.

Das Tolbutamid N^1 - (4-Methyl-benzol-sulfonyl) - N^2 - n - butylharnstoff hat bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden eine unterschiedliche hypoglycaemisierende Wirkung. (13, 24, 31, 74, 86, 102, 104, 105) Auf dieser Tatsache, deren Ursache im einzelnen noch nicht völlig geklärt ist, (9) beruht der intra venöse Tolbutamidtest.

Durch Tolbutamid wird nur dann eine Blutzuckersenkung bewirkt, wenn im Inselorgan des Pankreas noch funktionstüchtige B-Zellen vorhanden sind. Fehlen diese, was beim voll alloxandiatetischen oder pankreatektomierten Tier der Fall ist, ebenso beim sogenannten jugendlichen - oder Insulinmangeldiabetes, so ist Tolbutamid unwirksam. (9) Tolbutamid stimuliert wahrscheinlich die Insulinsekretion. Es konnte nachgewiesen werden, daß sowohl bei Gesunden wie bei Diabetikern nach einer Tolbutamidgabe die gleiche Menge mit C^{14} markierter Glukose oxydiert und expectoriert wurde wie nach einer gleich blutzuckerwirksamen Insulindosis (94). SELTZER (95) konnte tierexperimentell die Insulin - Ausschüttung nach Tolbutamid durch Bestimmung im Pankreasvenenblut nachweisen.

Außerdem soll Tolbutamid noch einen peripheren Angriffspunkt haben, und zwar soll es das beim Diabetiker vermehrt

an Serum-Proteine gebundene und dadurch inaktive endogene Insulin aktivieren. Es ist allerdings noch nicht definitiv zu sagen, ob diese Aktivierung auf einer Freisetzung des gebundenen Insulins (45) oder auf einem anderen Mechanismus beruht (57, 82).

Außer der Stimulation der funktionstüchtigen B-Zellen des Inselorgans und der Aktivierung des Insulins im Serum, scheint noch ein dritter Angriffspunkt des Tolbutamid zu bestehen, und zwar insulinunabhängig im Leberstoffwechsel (24).

Mit Hilfe der Herzkatheterisierung konnte im Lebervenenblut nach Sulfonylharnstoffgaben der Glukosespiegel direkt gemessen werden. Dabei stellte sich heraus, daß sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Diabetikern die Glukoseproduktion schnell und andauernd abnahm (24, 58, 89). Wie die Untersuchung von Leberschnitten zeigte, scheint hier vermehrt Glukose in Glycogen überführt worden zu sein (8).

Ebenso konnte der Glukosespiegel im Lebervenenblut nach Insulingabe direkt gemessen werden. Dabei zeigte sich, daß beim Altersdiabetes, der mit Sulfonylharnstoffen gut zu therapieren ist, die Glukoseproduktion des Splanchnicusgebietes durch Insulin wenig beeinflußt wird; aber beim jugendlichen Diabetiker führt die Insulingabe zum sofortigen Sistieren der Glukoseproduktion (6). Dieser dritte hepatische, insulinunabhängige Regulationsmechanismus des Tolbutamid scheint aber nicht ausreichend zu sein, um eine relative oder absolute Inselzellinsuffizienz, wie sie für einzelne Diabetesformen charakteristisch ist, auszugleichen und auch ohne B-Zellen eine Hypoglycaemie zu erzeugen.

Deshalb ist beim Diabetiker nach Tolbutamidgabe der Blutzuckerabfall geringer als beim Stoffwechselgesunden. Ebenso fehlt beim Diabetiker der rasche Wiederanstieg des Blutzuckers, da die Gegenregulation nicht einsetzen kann, weil der Blutzucker nicht unter den normalen Spiegel abfällt (25).

Dieses unterschiedliche Verhalten der Blutzuckerkurve bei

Diabetikern und Stoffwechselgesunden wird im intra venösen Tolbutamidtest zu diagnostischen Zwecken ausgenutzt.

BOSHELL (12) und auch VECCIO (106) beschreiben einen oralen Tolbutamidtest, bei dem 2 g Natrium-Tolbutamid zusammen mit 4 g Natriumbikarbonat verabreicht werden, und der Blutzucker nach 30 und 40 Minuten bestimmt wird. Die Bewertung erfolgt nach ähnlichen Gesichtspunkten wie beim intra venösen Test.

Nach KAPLAN (55) kann man vor dem Tolbutamidtest in gleicher Weise wie beim Cortison - Glukosetoleranztest eine Modifikation mit Cortison durchführen. Unter 7 Praediabetikern mit normalem Tolbutamidtest fiel dieser Test nach Cortison-gabe in zwei Fällen positiv aus.

Der Tolbutamidtest setzt ebenso wie der Glukosetoleranztest eine drei Tage währende kohlenhydratreiche Ernährung voraus (43, 104, 105), und wird nach zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Nach HAAS (43) soll der Proband vor dem Test aber nicht länger als 12 Stunden nüchtern bleiben, da bei längerer Nahrungskarenz der Blutzuckerabfall geringer ist und in den Grenzbereich fallen kann. Die Testmethodik wird später genau beschrieben.

2) Auswertungskriterien:

Die Beurteilung der gewonnenen Blutzuckerkurven kann ganz generell nach drei verschiedenen Kriterien erfolgen:

Dem initialen Blutzuckerabfall (104, 105),
dem Wiederanstieg der Blutzuckerwerte (19),
oder dem initialen Abfall u n d Wiederanstieg des Blutzuckers (7, 69, 70).

Nach dem Verfahren von UNGER und MADISON (104, 105), die auch den Test als erste beschrieben haben, werden der 20- und 30-Minuten-Wert nach intra venöser Tolbutamidgabe zur Beurteilung des Tests herangezogen. Es wird der initiale Blutzuckerabfall in Prozent der Nüchternblutzuckerkonzentration ausgedrückt. Ein 20-Minuten-Wert, der 84% und mehr des Nüchternwertes beträgt, ist als diabetisch zu bewerten, da-

gegen ist ein 20-Minuten-Wert, der nur 80% und weniger der Nüchternkonzentration ausmacht, als normal, also nichtdiabetisch zu betrachten. Werte zwischen 84 und 80% werden als " mutmaßlich abnorm, aber nicht diagnostizierbar " bezeichnet. Der 30-Minuten-Wert wird zur Bestätigung und Bekräftigung der Aussage des ersten Wertes herangezogen. Beträgt der 30-Minuten-Wert 77% und mehr des Nüchternwertes, so wird ein diabetischer 20-Minuten-Wert bestätigt (104, 105).

KAPLAN (55) nimmt dieselben Prozentzahlen als Grenzwerte zwischen nichtdiabetischer und diabetischer Testbeurteilung.

WHITEHOUSE und LOWRIE (110) richten ihre Aussage nur nach dem 30-Minuten-Wert. Für diese Autoren ist ein Wert über 80% diabetisch, während ein Wert unter 80% der Nüchternblutzuckerkonzentration als normal beurteilt wird.

BARRETO und RECANI (5) beurteilen dagegen nur den 20-Minuten-Wert. Liegt er unter 77%, lautet die Diagnose normal, ein Wert über 77% des Nüchternwertes ist pathologisch, also diabetisch.

CONSTAM und HABICHT (19) ziehen bei ihrer Testbeurteilung den Wiederanstieg des Blutzuckers heran, und zwar sowohl den Zeitpunkt als auch den Grad dieses Anstiegs. Entscheidend bei ihrer Aussage ist die Differenz zwischen dem 60- und 30-Minuten-Wert und dem 60- und 40-Minuten-Wert. Sie wird ausgedrückt in Prozent des Nüchternwertes. Ist die Differenz zwischen dem 60- und 30-Minuten-Wert 3,6% und mehr und zwischen dem 60- und 40-Minuten-Wert 5,6% und mehr, so ist die Blutzuckerkurve als normal zu beurteilen. Diabetisch ist die Kurve, wenn die Differenz zwischen den beiden erstgenannten Werten 0% oder negativ ist und zwischen den letztgenannten Minuten-Werten weniger als 3,5%. Diese Auswertungsmethode basiert auf der Tatsache, daß bei Stoffwechselgesunden der Blutzuckerspiegel nach Tolbutamidgabe nach etwa einer Stunde wieder ansteigt, nachdem er 30 bis 40 Minuten nach der Injektion sein Minimum erreicht hatte, bei diabetischen Individuen bleibt dieser Anstieg jedoch aus oder ist minimal.

Nach CREUTZFELDT (25) hat dieser Auswertungsmodus den Nachteil, daß auch bei Lebercirrhotikern, die keine diabetische Stoffwechsellage haben, der Wiederanstieg der Blutzuckerkurve schlecht ist. Der initiale Blutzuckerabfall nach intra venöser Gabe von Tolbutamid ist in den meisten Fällen von Lebercirrhose normal (25, 32, 33, 55, 72). Man kann den Tolbutamidtest nach der Methode von CONSTAM und HABICHT (19) nur dann richtig beurteilen, wenn vor dem Test eine Lebercirrhose sicher ausgeschlossen wurde. Dieser Nachteil wird mit einem Mangel an Leberglycogen bei Cirrhose dieses Organs erklärt, der die auf Leberglycogenolyse beruhende Gegenregulation durch Glukagon und Adrenalin vereitelt.

BELSER und BERGER (7) beurteilen den Test, der auf zwei Stunden ausgedehnt werden muß, mit Hilfe eines Punktsystems. Bewertet mit 0, 1 oder 2 Punkten werden die Höhe des Nüchternwertes, der 20-Minuten-Wert, der Tiefpunkt der Blutzuckerkurve nach 30 oder 40 Minuten und der Wiederanstieg nach einer und zwei Stunden. 0 Punkte bei der Bewertung sind normal, 6 bis 10 Punkte diabetisch, 1 bis 5 Punkte sind fraglich pathologisch.

STRAUZENBERG (99) und ebenso JAHNKE (51) halten eine Verlängerung des Testverfahrens auf sogar 180 Minuten für erforderlich.

Nach dem initialen Blutzuckerabfall und dem Wiederanstieg wird der intra venöse Tolbutamidtest von LANGE und KNICK (69, 70) beurteilt. Diese Methode ist neu. MÜTING (79) betont die große technische Vereinfachung bei diesem Auswertungsmodus. Dieses Verfahren wurde auch zur Testbeurteilung in dieser Arbeit herangezogen; die Blutzuckerwerte werden so in ein halblogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, daß die Ordinate den Logarithmus der Blutzuckerkonzentration in $\text{mg}\%$ angibt und die Abszisse die Zeit in Minuten. Diese halblogarithmische Auftragung hat den Vorteil, daß Formunterschiede der Kurven von Gesunden und Diabetikern besser hervortreten. Zur Testbeurteilung wird die bei Gesunden und Diabetikern in Form und Größe unterschiedliche Fläche

zwischen der Blutzuckerkurve und der Verbindungslinie zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert verwendet. Diese Fläche ist bei Diabetikern kleiner und läßt sich mit dem Schattenbild einer Spindel vergleichen, bei Stoffwechselgesunden ist die Fläche groß und erinnert in ihrer Form an ein Dreieck. Zur Beurteilung der Flächen wird die Summe der Abstände des 20-, 30- und 40-Minuten-Wertes sowie des graphisch interpolierten 10- und 50-Minuten-Wertes von der Verbindungslinie zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert verwendet. Diese Abstände werden parallel zur Ordinate gemessen. Alle Abstände, die oberhalb der Verbindungslinie liegen, erhalten ein positives Vorzeichen, Abstände die unterhalb der Linie liegen ein negatives.

LANGE und KNICK (69, 70) bezeichnen die Summe der Abstände zur Unterscheidung von anderen Trennwerten mit " T_3 ". Die T_3 -Werte lassen sich auch rechnerisch aus den Logarithmen der Ausgangswerte ableiten und zwar nach folgender Formel:

$$T_3 = (-2 \log B_0 + 1,5 \log B_{20} + \log B_{30} + 1,5 \log B_{40} - 2 \log B_{60}) \times K$$

Die Konstante K gibt den logarithmischen Ordinateenmaßstab an, der bei der graphischen Darstellung verwendet wurde. Der Ordinateenmaßstab ist $K = 9$ cm.

Ist der T_3 -Wert kleiner als -1,5 cm, so ist die Blutzuckerkurve und damit der Test als normal zu beurteilen;

ist der T_3 -Wert -1,5 cm oder noch größer, so ist das Testergebnis pathologisch, also diabetisch.

Dieser Auswertungsmodus bietet die Gewähr, Blutzuckerkurven auch bei niedrigen Ausgangswerten richtig zu beurteilen.

III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N :

A. 1) Fragestellung:

Die Grundfrage der Arbeit lautet: Wie ist die Aussagekraft des oralen Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT im Vergleich zum i.v. Tolbutamidtest?

Diese Frage wurde nun unter den verschiedensten Kriterien untersucht. Es ergaben sich folgende Einzelgesichtspunkte:

I. Sind die Ergebnisse des oralen Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT reproduzierbar?

II. Wie weit stimmen die Resultate von Glukose - Doppelbelastungs- und Tolbutamidtest überein?

III. Welche prognostische Information liefert das Ergebnis des Glukosetoleranz- im Vergleich zum Tolbutamidtest?

IV. Ergibt die Kombination von Tolbutamid- und Glukose - Doppelbelastungstest eine sicherere Aussage über den späteren Verlauf?

V. Verbessert sich die prognostische Aussagekraft durch Kombination von zwei Glukosetoleranztests?

VI. Welche prognostische Aussagekraft besitzen die einzelnen Bewertungskriterien oder eine Kombination von ihnen bei einem Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT ?

2) Beschreibung des untersuchten Krankenguts:

Das untersuchte Krankengut umschließt die Krankenhausjahrgänge 1957 bis 1964. Es wurden alle Patienten erfaßt, bei denen in diesem Zeitraum ein Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT durchgeführt wurde und zusätzlich entweder ein zweiter Glukose - Doppelbelastungstest angeschlossen wurde oder bei denen eine Verlaufsbeobachtung von mindestens sechs Monaten vorlag.

Unter diesen Gesichtspunkten ausgewählt, fand sich eine Gesamtzahl von 240 Fällen.

Die Mehrzahl der Tests wurde nicht primär zum Zweck der Diabetessuche indiziert, sondern im Rahmen einer allgemeinen Diagnostik durchgeführt. Dies ist ersichtlich aus

den verschiedensten Hauptdiagnosen, die während des Klinik-
aufenthaltes der einzelnen Patienten gestellt wurden:

Von den 240 Patienten kam keiner wegen eines Diabetes zur
klinischen Aufnahme. Die klinischen Diagnosen lauteten fol-
gendermaßen: 8 Patienten (3%) kamen wegen sonstiger Stoff-
wechselstörungen, 27 (12%) wegen endokriner Erkrankungen,
3 (1%) wegen Carcinom, 37 (15,4%) wegen Herz- und Kreis-
lauferkrankungen, 6 (2%) wegen Nierenerkrankungen, 97 (41%)
wegen Lebererkrankungen, 62 (26%) wegen sonstiger Er-
krankungen.

Es fällt auf, daß die Lebererkrankungen am häufigsten ver-
treten sind.

Von allen untersuchten Patienten sind 198 (82%) männlichen
Geschlechts und 42 (18%) weiblichen Geschlechts. Das könn-
te daran liegen, daß die Indikation zur Durchführung eines
Glukosetoleranz- oder Tolbutamidtests häufiger auf Männer-
stationen gestellt wird.

Im Übrigen ist die genaue Indikationsstellung für einen
Diabetes-Suchtest für den Einzelfall nicht im Krankenblatt
fixiert oder irgendwie ersichtlich.

Die Verteilung der Fälle auf Alter und Geschlecht ist aus
folgender Tabelle zu entnehmen:

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Alter	männlich	weiblich	Summe
14 - 29 Jahre	24	12	36
30 - 39 Jahre	31	11	42
40 - 49 Jahre	43	7	50
50 - 59 Jahre	82	8	90
60 u. mehr Jahre	18	4	22
Summe	198	42	240

3) Testmethodik:

a) Oraler Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT:
Bei den zu untersuchenden Patienten, die am Vorabend die letzte Mahlzeit zu sich genommen haben und drei Tage lang kohlenhydratreich ernährt worden sind, wird zuerst Blut entnommen zur Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes. Sofort darauf nimmt der Proband 50 g Glukose in Wasser gelöst (10,0 ig) zu sich. Es werden nach 30, 60 und 90 Minuten Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Nachdem der 90-Minutenwert gewonnen ist, erhält der Patient weitere 50 g Glukose-lösung oral, und es werden nach 120, 150, 180 und 240 Minuten weitere Blutentnahmen mit Blutzuckerbestimmungen vorgenommen. Die Zeitangaben beziehen sich alle auf die Nüchternblutzuckerentnahme, die gleich 0 Minuten ist.

Die Blutzuckerwerte werden in ein Achsenkreuz eingetragen, in dem auf der Abszisse die Zeit in Minuten und auf der Ordinate der Blutzucker in mg% angegeben sind. Aus der Verbindungslinie der einzelnen Werte ergibt sich eine charakteristische Kurve.

b) Tolbutamidtest:

Beim nüchternen Patienten, der drei Tage lang kohlenhydratreiche Kost erhalten hat, wird nach zwölfstündiger Nahrungskarenz der Blutzucker bestimmt. Sofort wird 1 g Tolbutamid als Natrium-Salz in 20 ml Aqua dest gelöst (Artosin (R) - Testampullen der C. F. Boehringer & Söhne GmbH Mannheim-Waldhof) langsam über 2 - 3 Minuten i.v. injiziert. Es werden 20, 30, 40 und 60 Minuten post injectionem 0,2 ml Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen und der Blutzucker bestimmt. Die Blutzuckerwerte in mg% werden auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Die Verbindungslinie der Blutzuckerwerte ergibt eine Kurve, die nach dem T_3 -Verfahren ausgewertet wird (69, 70).

4) Labormethodik:

Der Blutzucker wurde als Reduktionsprobe nach der Methode von HAGEDORN JENSEN (44) bestimmt.

Das Blut wird mit Zinkhydroxyd enteiweißt. Das enteiweißte Filtrat wird mit Ferricyankali-Lösung im Überschuß vermischt, welche durch etwa vorhandenen Traubenzucker zu Ferrocyankalium reduziert wird. Die überschüssige Ferricyankalium-Lösung wird jodometrisch zurücktitriert. Bei jeder Bestimmung werden zwei Leerversuche angesetzt, um die Eigenreduktion der Reagenzien zu bestimmen.

Für diese Methode sind nach SÜDHOF (100) allein 17 Arbeitsgänge und 9 verschiedene Reagenzien notwendig. Außerdem wird die sogenannte " Rest - Reduktion " miterfaßt, also alle nach Enteiweißung im Blutfiltrat noch vorhandenen reduzierenden Substanzen wie Aldehyde, Glucuronsäure, Kreatinin und Kreatin, Harnsäure etc., wobei letztere bei allen uraemischen Patienten immer erhöht sind. Diese " Rest - Reduktion " kann nach SÜDHOF bis 25 mg% ausmachen.

FÜHR (38) schreibt aber, daß nach seiner Meinung das nach HAGEDORN JENSEN erzielte Ergebnis in keinem Fall zu falschen therapeutischen Konsequenzen geführt habe.

Auch SCRIBA (93) hält diese Methode der Blutzuckerbestimmung zur routinemäßigen Anwendung für ausreichend.

Dennoch wurde diese Methode zu Gunsten von enzymatischen Bestimmungen verlassen. Heute wird der Blutzucker nach der Methode von HUGGETT und NIXON (47, 48) in der Modifikation nach F.H.SCHMIDT (92) bestimmt. Diese soll kurz beschrieben werden:

Die Blutzuckerbestimmung wird mit der " Biochemica Test - Combination BOEHRINGER " durchgeführt.

0,1 ml Kapillarblut, welches aus dem Ohr läppchen entnommen wurde, wird mit 1 ml Uranylacetat enteiweißt und bei 9000 Umdrehungen 10 Minuten lang zentrifugiert.

0,1 ml des Überstandes werden mit 3 ml Glukose - Reagenz bei Raumtemperatur (20 - 22° C) 35 Minuten lang inkubiert. Glukose - Reagenz besteht aus einem Teil einer 0,66,6 igen

o - Dianisidinhydrochlorid - Lösung und 100 Teilen " Puffer/Enzymgemisch " - Lösung. Anschließend wird die Reaktion mit 3 ml einer 25% igen Schwefelsäure gestoppt und die Extinktionsdifferenz ΔE zwischen Probe bzw. Glukose - Standard - Lösung und einem Leerwert, dem 1 ml Aqua dest. an Stelle des Überstandes zugefügt war, bei einer Wellenlänge von 546 m μ mit einem Eppendorf - Photometer gemessen.

Die Eichkurve verläuft für die Werte bis mehr als 350 mg% Blut - Glukose linear. Um den Glukosewert im Blut zu erhalten, bezieht man die Messung auf die Extinktion einer Glukose - Standard - Lösung, die einem Blutzuckerwert von 100 mg% entspricht. Der Blutzucker läßt sich dann nach der Formel berechnen:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \times 100 = \text{mg\% Glukose}$$

Um genauere Werte zu erhalten, werden alle Blutzuckerbestimmungen doppelt vorgenommen und aus den beiden Extinktionen das arithmetische Mittel gebildet.

Für diese Methode sind nach SÜDHOF (100) nur acht Arbeitsgänge und drei verschiedene Reagenzien nötig. Sie ist also gegenüber den Reduktionsmethoden nicht nur spezifischer, da sie neben Glukose nur noch 2 - Desoxyglukose miterfaßt, die im Blut nicht vorkommt, sondern auch einfacher durchzuführen.

5) Beschreibung der statistischen Methodik:

Es wurde untersucht, ob zwischen den Glukosetoleranztest - Beurteilungen - normal oder pathologisch - und dem späteren Verlauf - Diabetes oder kein Diabetes - ein statistischer Zusammenhang besteht. Angewandt wurde dazu das χ^2 - Verfahren (67, 85, 108), bei dem man von den absoluten Zahlen ausgeht und nicht von den Häufigkeiten (Prozentwerten). Hierzu wurden die Fallzahlen in eine Vier - Felder - Tafel mit der Testbeurteilung als Kopf und dem Verlauf als Vorpalte eingetragen:

Tab. 9 Aussagekraft des Glukosetoleranztests im Hinblick auf den Verlauf.

		Glukosetoleranztest		Summe
		pathologisch	normal	
Verlauf	Diabetes	$n_{11} = 9$	$n_{12} = 0$	$n_{1.} = 9$
	kein Diabetes	$n_{21} = 11$	$n_{22} = 10$	$n_{2.} = 21$
Summe		$n_{.1} = 20$	$n_{.2} = 10$	$n = 30$

n_{ij} = Fallzahl im Feld der i-ten Zeile und der j-ten Spalte,
 $n_{i.}$ = Zeilensumme der i-ten Zeile (z.B. 9 von Zeile 1),
 $n_{.j}$ = Spaltensumme der j-ten Spalte (z.B. 20 von Spalte 1),
 n = alle Fälle der Tabelle.

Nach der Formel:

$$e_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n} \quad (\text{Erwartungswert der i-ten Zeile und der j-ten Spalte})$$

wurde aus den Randsummen für jedes Tafelfeld ein Erwartungswert errechnet.

z.B. $\frac{9 \times 20}{30} = 6$ (Erwartungswert im Feld der 1. Zeile und der 1. Spalte).

Diese Erwartungswerte entsprechen der Hypothese, daß zwischen der Testbeurteilung - normal oder pathologisch - und dem späteren Verlauf - Diabetes oder kein Diabetes - kein Zusammenhang besteht. Wenn diese sogenannte Null - Hypothese zutrifft, wären die absoluten Werte (n_{ij}) nur zufällige Abweichungen von den erwarteten Werten (e_{ij}). Große Abweichungen sind bei Zutreffen der Null - Hypothese selten. Wenn die Abweichungen sehr groß sind, darf die Null - Hypothese verworfen werden. Man bezeichnet dann dieses Ergebnis als " signifikant ". Wir betrachten ein Resultat als " signifikant " bzw. als " statistisch gesichert " in diesem Sinn, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1% beträgt,

($P \leq 1\%$); das bedeutet, in 1% verwirft man die Null - Hypothese obwohl sie zutrifft. Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1% und 5%, so bezeichnet man ein Resultat als " statistisch auffällig ", ($1\% < P \leq 5\%$).

Zur Prüfung der Signifikanz wurde χ^2 als Prüfgröße errechnet:

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{k,l (n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

k = Zahl der Zeilen,

l = Zahl der Spalten.

Der Freiheitsgrad (f) wird bestimmt nach:

$$f = (k - 1) (l - 1)$$

In dem Beispiel ist der χ^2 - Wert 6,4. Bei einem f von $1 \times 1 = 1$ beträgt der tabulierte χ^2 - Wert 6,635 bei einem $P = 1\%$. Der errechnete χ^2 - Wert ist kleiner als dieser Wert. Aber der tabulierte Wert für $P = 5\%$ und $f = 1$ liegt bei 3,841. Der errechnete Wert liegt darüber. Das bedeutet, daß zwischen der Glukosetoleranztest - Beurteilung - normal oder pathologisch - und dem späteren Verlauf - Diabetes oder kein Diabetes - ein " statistisch auffälliger " Zusammenhang nachweisbar ist.

Falls ein Erwartungswert kleiner als 1 ist, wurde mit Hilfe des Verfahrens nach FISHER gerechnet.

Neben der tatsächlichen Fallzahl (n_{ij}) und den Erwartungswerten (e_{ij}) wird in jedem Tabellenfach auch die auf die Spaltensumme bezogene prozentuale Häufigkeit angegeben, wenn die Summe einer Spalte 30 und mehr beträgt.

B. Eigene Ergebnisse:

Sind die Ergebnisse des Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT reproduzierbar?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde das zur Verfügung stehende Material, welches sich aus 46 Patienten zusammensetzt, in zwei Gruppen unterteilt. Bei allen Patienten wurden zwei Tests durchgeführt. Die erste Gruppe setzt sich nun aus 11 Probanden zusammen, bei denen das Intervall zwischen beiden Tests wenige Tage bis höchstens zwei Monate ausmacht, die beiden Tests also kurz hintereinander durchgeführt wurden.

Es zeigte sich, daß immerhin bei 7 Patienten die beiden Testresultate übereinstimmen. Bei 6 Patienten waren beide Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT pathologisch, bei einem beide Testergebnisse normal. Allerdings war in 3 Fällen der erste Test pathologisch zu beurteilen, während die Wiederholung normal ausfiel. Ein anderer Patient bot erst einen normalen und bei Wiederholung einen pathologischen Glukose - Doppelbelastungstest.

Diese Ergebnisse müssen in statistischer Hinsicht als " nicht gesichert " betrachtet werden, da mit Hilfe des Fisherschen Verfahrens eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 61,82% errechnet wurde. Es besteht also, nimmt man dieses Resultat als Grundlage einer Aussage, in 61,82% die Chance, daß der erste und zweite Test, in kurzer Zeit wiederholt, verschieden, also einmal normal und einmal pathologisch ausfallen. Man kann also sagen, daß nach dieser Auswertung die Doppelbelastungskurve nach STAUB TRAUGOTT nicht reproduzierbar ist.

(s. Tab. 1)

Die andere Gruppe setzt sich aus 35 Patienten zusammen, bei denen dem ersten Test die Wiederholung nach einem längeren Zeitraum folgte. Die mindeste zeitliche Differenz zwischen beiden oralen Glukose - Doppelbelastungstests betrug zwei Monate, die maximale zwei Jahre.

Dieses Kollektiv bot im Vergleich zum erstbeschriebenen ein

völlig anderes Bild. 27 mal stimmten Resultate der beiden durchgeführten Tests völlig überein, das sind 77 % der untersuchten Fälle. 19 Testergebnisse fielen zweimal pathologisch aus, 8 normale Testergebnisse blieben auch beim zweiten Test normal. Nur bei 8 Patienten, also in 23 % fehlt diese Übereinstimmung.

Wertet man diesen Befund statistisch aus, so ergibt sich ein χ^2 -Wert von 10,483. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist dann kleiner als 1 %. Es besteht also eine "statistisch signifikante" Assoziation zwischen dem ersten und zweiten Test. Die Übereinstimmung liegt ausserhalb des Zufallbereichs. Der erste Test wird sozusagen bei Wiederholung durch den folgenden Test bestätigt.

(s.Tab.2)

Als nächstes erwuchs die Frage, ob der i.v. Tolbutamidtest und der orale Glukose- Doppelbelastungstest bei praktisch gleichzeitiger Durchführung konkordante Resultate in der Beurteilung der Stoffwechselsituation eines Patienten aufweisen. Die zeitliche Differenz zwischen den beiden Untersuchungen betrug nicht mehr als höchstens vier Tage, da beide Tests nicht absolut gleichzeitig durchgeführt werden können. Es fanden sich 163 Patienten, bei denen die beiden Diabetessuchtests in dieser Kombination angewandt wurden. Bei 102 Probanden (68 %) zeigten beide Suchverfahren übereinstimmende Resultate. 55 waren sowohl der STAUB+TRAUGOTT - als auch der Tolbutamidtest pathologisch, 47 mal wurden beide Tests als normal beurteilt.

Jedoch bei 61 Fällen (32 %) fehlte die Übereinstimmung. Es fällt auf, daß ein normaler Tolbutamidtest 46 mal mit einem pathologischen Glukose - Doppelbelastungstest kombiniert ist, während normale Glukose - Doppelbelastungstests nur 15 mal mit pathologischen Tolbutamidtests assoziiert

waren.

Es besteht eine " statistisch gesicherte " Beziehung zwischen den Testresultaten. Der χ^2 -Wert beträgt 13,15 und die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist kleiner als 1%. Dieser " signifikante " Zusammenhang zwischen Glukose - Doppelbelastungstest und Tolbutamidtest ergibt sich also bei fast gleichzeitiger Vornahme der beiden Testverfahren. Es ist folglich zu erwarten, daß man auf Grund dieser statistischen Auswertung einen Test durch den anderen ersetzen kann und mit einer Sicherheit, die außerhalb des Zufallsbereichs liegt, dasselbe Resultat erhält.

(s.Tab. 3)

Nun standen 99 Patienten zur Verfügung, bei denen nach einem oralen Glukose - Doppelbelastungstest eine Verlaufsbeobachtung von mindestens sechs Monaten bis über zwei Jahre vorlag. Dieses umfassende Kollektiv wurde durch willkürliche zeitliche Limitation in drei Gruppen unterteilt. Primär bestand die Annahme, daß die prognostische Information successiv mit der unterschiedlichen Zeitdauer der Verlaufsbeobachtung variieren würde.

Die erste Gruppe mit einer Verlaufsbeobachtung von 6 Monaten bis zu einem Jahr setzt sich aus 16 Patienten zusammen. Bei 8 Patienten (50%) stimmt das Testergebnis mit dem Verlauf überein, bei weiteren 8 Fällen, die eine pathologische Blutzuckerkurve aufweisen, stellte sich heraus, daß sie in dem beobachteten Zeitraum keine diabetische Stoffwechselsituation aufwiesen.

Nach Fisher ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 29,46%. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Testergebnis und Verlauf. Die prognostische Information des STAUB TRAUGOTT - Tests liegt bei diesem ausgewerteten Material im Zufallsbereich.

(s. Tab. 4)

Die nächste Gruppe umfaßt ein Kollektiv von 37 Fällen, bei dem sich die Verlaufsbeobachtung auf 1 bis 2 Jahre erstreckte.

Bei 17 Patienten (46%) stimmen Testergebnis und weiterer Verlauf überein. Allerdings weisen 20 Fälle (54%) einen als pathologisch zu beurteilenden Glukose - Doppelbelastungstest auf, die bei weiterer Beobachtung keinen Anhalt für einen Diabetes mellitus bieten.

Mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens errechnete sich ein χ^2 -Wert von 3,198. Damit ist erwiesen, daß auch in dieser Selektion kein statistischer Zusammenhang zwischen Testergebnis und Verlauf besteht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist größer als 5%; deshalb kann man die Null - Hypothese nicht verwerfen, die besagt, daß die prognostische Aussagekraft des Tests rein zufälliger Natur ist.

(s. Tab. 5)

Die dritte Gruppe umschließt 46 Fälle mit einem längeren Verlauf. Die Beobachtungsdauer beträgt mehr als zwei Jahre. In 22 Fällen (48%) besteht Übereinstimmung von Testergebnis und Verlauf. In 24 Fällen (52%) stimmt die durch den Test gegebene Prognose nicht mit dem Verlauf überein. Ein Patient zeigt sogar in dem beobachteten Zeitraum einen Diabetes mellitus, obwohl der Glukose - Doppelbelastungstest normal war.

Damit stimmt auch hier das Testergebnis mit dem weiteren Verlauf in statistischer Hinsicht nicht überein, obwohl die Erwartungen anders lauteten. Bei dem gefundenen χ^2 -Wert von 2,120 ist die Irrtumswahrscheinlichkeit P größer als 5%, der Zusammenhang von Test und Verlauf liegt also im Zufallsbereich.

(s. Tab. 6)

Zusammenfassend wurden nun alle drei Gruppen unabhängig von der Dauer der Verlaufsbeobachtung einer statistischen Prüfung unterzogen.

Dabei ergaben sich in 47 Fällen (48%) Bestätigungen des Testresultates durch den Verlauf. In 52 Fällen (52%) differierten Testbeurteilung und beobachteter Verlauf. 51 mal war der Test pathologisch und die Patienten blieben gesund, 1 mal war der Test normal und der Patient wurde Diabetiker.

Da der errechnete χ^2 -Wert mit 6,785 über dem tabulierten χ^2 -Wert von 6,635 liegt, besteht bei diesem Gesamtkollektiv ein " statistisch gesicherter " Zusammenhang zwischen Testresultat und Verlauf. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist kleiner als 1%, man kann die Null - Hypothese verwerfen. Der Zusammenhang zwischen Test und Verlauf liegt außerhalb des Zufallsbereichs.

(s. Tab. 7)

Leider standen im Vergleich zu den 99 Glukose - Doppelbelastungstest - Probanden nur 30 Fälle zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft des i.v. Tolbutamidtests zur Verfügung. Die Verlaufsbeobachtung betrug mindestens 6 Monate.

Bei 20 Patienten (67%) fand sich das Testergebnis durch den beobachteten Verlauf bestätigt. Bei 10 Fällen (33%) differierten Beurteilung des i.v. Tolbutamidtests und Verlauf. 3 Patienten bekamen im verfolgten Zeitraum einen Diabetes mellitus, obwohl das Testergebnis normal betrachtet und deklariert wurde. 7 mal zeigte sich ein im Hinblick auf den beobachteten Verlauf falsch positives Resultat.

Bei einem χ^2 -Wert von 2,851 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit P, die größer als 5% ist, kann man die Null - Hypothese nicht verwerfen, das Ergebnis liegt im Zufallsbereich. Es besteht also keine statistische Beziehung zwischen dem Testresultat des Tolbutamidtests und dem Verlauf bei dieser untersuchten Patientengruppe.

(s. Tab. 8)

Aus dem Kollektiv der 99 Patienten mit Glukose - Doppelbelastungstests wurde eine weitere Gruppe von 30 Patienten herausdifferenziert. Bei den 30 untersuchten Fällen handelt

es sich um dieselben, bei denen schon der Tolbutamidtest mit Verlauf untersucht worden ist. Der Glukose - Doppelbelastungstest lieferte 11 falsch positive Resultate, aber kein falsch negatives Ergebnis.

19 Testbeurteilungen (63%) stimmten mit dem späteren Verlauf überein, während beim i.v. Tolbutamidtest 20 mal (67%) eine Übereinstimmung gefunden wurde.

Bei einem errechneten χ^2 -Wert von 6,43 ist dieses Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit P, die kleiner als 5% ist, zwar nicht statistisch gesichert, aber doch immerhin " statistisch auffällig ". Man findet also bei diesen 30 getesteten Patienten einen " statistisch auffälligen " Zusammenhang zwischen Testergebnis des STAUB TRAUGOTT Versuchs und dem weiteren Verlauf. Nur in 5% der Fälle verwirft man die Null - Hypothese, die einen Zusammenhang zwischen Test und Beobachtungsergebnis verneint, obwohl sie doch zutrifft.

(s. Tab. 9)

Die Testergebnisse von Glukosetoleranz- und Tolbutamidtest wurden benotet. Jeder Test, der " richtig positiv " oder " richtig negativ " war, dessen pathologisches oder normales Ergebnis durch den weiteren Verlauf bestätigt wurde, erhielt die Note : 1. Dagegen wurde die Note : 0 bei einem " falsch positiven " oder " falsch negativen " Ergebnis verteilt, wo also Testergebnis und Verlauf nicht übereinstimmten.

Zur Verfügung standen wieder die 30 Fälle. Die Summe der Differenzen der beiden möglichen Noten beträgt -1. Die Differenz ist minimal, aber immernin hat der i.v. Tolbutamidtest in diesem Kollektiv rein summarisch gesehen, eine richtige Aussage mehr als der orale Glukose - Doppelbelastungstest.

(s. Tab. 10)

Der nächste Gedanken galt jetzt der Frage, ob sich die prognostische Aussagefähigkeit durch Kombination von einem Glukose - Doppelbelastungstest mit dem Tolbutamidtest verbessern läßt. Untersucht wurden wieder die 30 Patienten mit einer Verlaufsbeobachtung von mindestens 6 Monaten.

Es wurde eine Gruppe von Patienten in einer Spalte zusammengefaßt, bei der beide Tests normal waren, eine andere, bei der beide Tests pathologisch ausfielen, und eine dritte, bei der die Testergebnisse sich diskordant verhielten.

21 Probanden blieben in der Beobachtungszeit gesund, 9 bekamen einen Diabetes mellitus.

Mit Hilfe des χ^2 -Tests fand sich ein χ^2 -Wert von 7,582. Das Ergebnis ist " statistisch auffällig ", wenn auch nicht signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist kleiner als 5%. Die Aussage der Kombination beider Tests bringt also kein " statistisch signifikantes " Ergebnis in der Aussage über den Verlauf und erscheint nicht besser, als der STAUB TRAUGOTT Test für sich allein.

(s. Tab. 11)

Im Folgenden wurden die verschiedensten Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Testresultate untersucht im Hinblick darauf, ob eine Ergebniskombination eine besonders sichere Aussage über den späteren Verlauf zuläßt. Die erste Kombination mit drei Gruppenbildungen wurde eben beschrieben.

Jetzt wurden vier verschiedene Spalten herauskristallisiert: Eine Gruppe - beide Tests normal, die andere Gruppe - beide Tests pathologisch, dritte Gruppe - Tolbutamidtest normal und Glukosetoleranztest pathologisch und die letzte Gruppe - Tolbutamidtest pathologisch und Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT normal.

Hierbei ergab sich ein χ^2 -Wert von 8,571, also ein " statistisch auffälliges " Resultat.

Diese Zusammenstellung ist auch nicht sicherer in ihrer Aussage, denn die Irrtumswahrscheinlichkeit P, also die Möglichkeit die Null - Hypothese, welche einen Zusammenhang zwischen

Testresultat und Verlauf nicht anerkennt, zu verwerfen, obwohl sie zutrifft, ist auch hier größer als 1% aber kleiner als 5%. Genauso verhält es sich bei einem einzelnen Glukose - Doppelbelastungstest.

(s. Tab. 12)

Diesmal wurden die Patienten in zwei Spalten so zusammengefaßt, daß eine Gruppe, bei der beide Tests pathologisch ausfielen, allen anderen entgegengestellt wurde, bei denen die beiden Tests konkordant normal oder diskordant normal und pathologisch waren.

Bei dieser Unterteilung der Fälle ergibt sich im Hinblick auf den Verlauf ein " statistisch auffälliges " Resultat. Es gilt also auch bei diesem Versuch das eben Gesagte. Die beiden Tests zusammen ändern die prognostische Wertigkeit eines Einzeltests nicht signifikant.

(s. Tab. 13)

Als letzter Versuch wurden aus dem Kollektiv zwei Gruppen gebildet. Bei einer waren die Testbeurteilungen diskordant, also ein Test pathologisch und der andere Test normal, bei der zweiten Gruppe fielen die Tests entweder beide normal oder beide pathologisch aus. Bei dieser Kombination der Testergebnisse ergibt sich kein statistisch gesicherter Zusammenhang mit dem weiteren Verlauf. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist größer als 5%. Die Vorhersage über den weiteren Verlauf, die man von einem Testresultat ableiten kann, liegt also rein im Zufallsbereich. Deshalb ist die so gewählte Kombination unbrauchbar.

(s. Tab. 14)

Nachdem die Kombination von einem oralen Glukose - Doppelbelastungstest mit einem i.v. Polbutamidtest gezeigt hat, daß sie die prognostische Valenz nicht gegenüber dem Einzeltest verbessert, wurde die Frage beleuchtet, ob zwei STAUB TRAUGOTT Tests dies vermögen.

Als erstes wurde die Kombination der beiden Tests gewählt, bei der die zeitliche Entfernung der beiden Tests zueinander höchstens zwei Monate beträgt.

Die Dauer der Verlaufsbeobachtung beträgt mindestens 6 Monate. Untersucht wurden 11 Fälle, von denen zwei Patienten Diabetiker wurden, neun erkrankten nicht.

Das Kollektiv wurde in drei Spalten unterteilt. In der ersten Spalte waren beide Tests pathologisch, in der zweiten Spalte beide Tests diskordant und in der letzten Spalte beide Tests normal.

Es fällt auf, daß sowohl ein Patient, bei dem beide Tests pathologisch waren, einen Diabetes mellitus bekam, als auch ein Patient, bei dem beide Tests ein verschiedenes Resultat zeigten.

Außerdem wurden in dem beobachteten Zeitraum fünf Patienten nicht zu Diabetikern, obwohl beide Tests pathologisch waren. Drei weitere erkrankten auch nicht, bei denen die Testresultate uneinheitlich waren.

Nach dem Fisherschen Verfahren ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 81,81%. Das Ergebnis, also die prognostische Aussagefähigkeit der Kombination von zwei Glukose - Doppelbelastungstests in diesem zeitlichen Intervall ausgeführt, liegt im Zufallsbereich. Auch zwei Glukosetoleranztests erlauben bei diesen Fällen keine Prognose über den Verlauf.

(s. Tab. 15)

Die zweite Kombination von zwei STAUB TRAUGOTT Tests wurde so gewählt, daß das zeitliche Intervall zwischen den beiden Tests größer wurde. Es betrug zwei Monate bis zwei Jahre.

Geprüft wurden 35 Fälle, von denen 9 Patienten später einen Diabetes mellitus hatten, 26 nicht. Die Aufteilung der einzelnen Testresultate in die drei gebildeten Spalten erfolgte wie oben.

Der errechnete χ^2 -Wert betrug 10,209. Das Ergebnis ist damit " statistisch gesichert ", die Null - Hypothese darf

verworfen werden, die Aussagefähigkeit in prognostischer Hinsicht von zwei zeitlich weit auseinanderliegenden Tests ist nicht zufälliger Natur, sondern die Prognose steht in einer " signifikanten " Beziehung zum Testresultat. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P dieser Aussage ist kleiner als 1%. (s. Tab. 16)

Zum Schluß sollte noch untersucht werden, ob eines der vier Beurteilungskriterien des STAUB TRAUGOTT Tests besonders wichtig zu werten ist im Hinblick auf die Aussage über den Verlauf.

Es wurden alle Fälle zusammengestellt, bei denen ein oraler Glukose - Doppelbelastungstest durchgeführt wurde, und die nach dem Test noch mindestens sechs Monate beobachtet wurden. Es wurden die vier Kriterien, die zur Beurteilung des Testergebnisses herangezogen worden waren, getrennt aufgeführt. Die vier Kriterien sind:

1. Zweiter Gipfel der Blutzuckerkurve höher als der erste Gipfel,
2. Endwert der Kurve höher als der Ausgangswert,
3. Einzelwerte der Blutzuckerkurve über 170 mg% und
4. Eingipflichkeit der Blutzuckerkurve.

Es wurden die Ergebnisse der Bewertungskriterien - positiv oder negativ - so aufgeführt, daß 12 Spalten entstanden. Die 99 untersuchten Fälle verteilen sich derartig gleichmäßig auf die einzelnen Spalten, daß man aus der zahlenmäßigen Verteilung wenig ersehen kann. Interessant erscheint lediglich die letzte Spalte, bei der alle Beurteilungskriterien negativ sind. Hier zeigt sich eine deutliche Anhäufung der Fälle. Es sind 30, die auch nach Beobachtung weiterhin ohne Diabetes mellitus bleiben.

Die Tabelle soll zeigen, ob ein oder mehrere Beurteilungskriterien einen besonderen Wert für die prognostische Aussagefähigkeit des oralen Glukosetoleranztests besitzen. Diese detaillierte Ausführung scheint das zu verneinen. Jedes einzelne Kriterium für sich alleine scheint unwichtig zu

sein, wichtig ist nur die eine Tatsache, daß alle vier Beurteilungskriterien negativ sind.

(s. Tab. 17)

Nach dieser Feststellung wurde eine Gruppe von Patienten, bei der im Testergebnis alle vier Bewertungskriterien negativ waren, einer anderen Gruppe gegenübergestellt, bei der wenigstens ein Kriterium positiv war. Natürlich fallen in die zweite Gruppe auch Fälle, bei denen mehrere Kriterien positiv waren. Es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen. Bei der negativen Gruppe bleiben 30 Patienten nach Beobachtung klinisch gesund, nur ein Patient bekam einen Diabetes mellitus. Bei der positiven Gruppe blieben zwar auch 51 Patienten gesund, aber es bekamen immerhin 17 Patienten einen Diabetes mellitus in der Beobachtungszeit.

Bei weiterer Analyse der positiven Gruppe trat kein Bewertungskriterium der Blutzuckerkurve beim oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT besonders hervor in dem Wert seiner prognostischen Aussagefähigkeit. Es scheint wirklich nur wichtig zu sein, daß überhaupt ein Kriterium positiv ist.

(s. Tab. 18)

C. D I S K U S S I O N :

APPEL (2) betont, daß selbst bei einem stoffwechselgesunden Menschen die Blutzuckerwerte sehr wechselnd sind. Nach WEST (109) sind Tagesschwankungen bei der Durchführung des oralen Glukosetoleranztests bei dem 1 - und 2 - Stunden - Wert von 20 mg% bis 40 mg% beobachtet worden. Man soll also vorsichtig bei der Beurteilung der Stoffwechselsituation nach nur einem Test sein. Auch GUTSCHE (42) beschreibt, daß der orale Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT durch die orale Gabe des Zuckers mit dem Unsicherheitsfaktor der Resorptionsgeschwindigkeit des Magen - Darm - Kanals belastet ist. Außerdem ändern selbst psychische Einflüsse ohne Gesetzmäßigkeit den Blutzuckerablauf, dann natürlich alle bei den Gegenindikationen zur Testdurchführung genannten Situationen wie Schwangerschaft, Hirntumoren, Fieber, Nebennierenerkrankungen und Leberleiden. Nach PIETSCHMANN (87) gilt, daß alle oralen Funktionsprüfungen im Einzelfall oft schlecht reproduzierbar und in ihrer Spezifität gering sind.

Auch bei unserem untersuchten Krankengut fehlt die Reproduzierbarkeit des oralen Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT bei kurzfristiger Wiederholung des Tests. Allerdings zeigt sich bei einer Vergleichsgruppe eine " signifikante " Übereinstimmung bei Wiederholung des Tests nach einem längeren Zeitraum, der maximal zwei Jahre betrug. Dieses Resultat kann man vielleicht durch die Selektion des Materials bei kurzfristiger Testwiederholung erklären. Der zweite Test wurde offenbar häufig erneut durchgeführt, wenn Zweifel an der Technik des ersten Tests bestanden.

Allerdings wurde bei beiden Vergleichsgruppen das Alter nicht berücksichtigt, das nach ANDERS (1) die Reproduzierbarkeit der Glukosetoleranztests beeinflußt.

Nach KAPLAN (55) ist der Tolbutamidtest weniger empfindlich als der Glukosetoleranztest. Bei einer Gruppe von Patienten mit latentem Diabetes mellitus, die positive Glukose-

toleranztests aufwiesen, war der Tolbutamidtest nur in 70% der Fälle positiv.

GUTSCHE (42), der bei 111 Probanden einen i.v. Tolbutamidtest durchgeführt hat und dabei einen " signifikanten " Unterschied der Blutzuckerkurven von Stoffwechselgesunden und Diabetikern fand, prüfte zwei bis drei Tage vor diesem Test die Glukosetoleranz durch einen oralen Doppelbelastungsversuch nach STAUB TRAUGOTT. Er konnte eine weitgehende Übereinstimmung beider Methoden bezüglich der Beurteilung der Kohlenhydrat - Stoffwechsellage feststellen.

KNICK (60), CREUTZFELDT (22) und MÜTING (79, 78) beschreiben das unterschiedliche Verhalten der Glukosetoleranztests und des i.v. Tolbutamidtests beim sogenannten " Leber - Diabetes ". Dabei ist anscheinend hauptsächlich die Glukoseverwertung in der Leber gestört. Die Glukosebelastung fällt zwar pathologisch aus, der i.v. Tolbutamidtest bleibt jedoch normal, im Gegensatz zum echten " Pankreas - Diabetes ", bei dem beide Testverfahren ein pathologisches Resultat erbringen.

Im Alter ist die Kohlenhydrattoleranz deutlich herabgesetzt, wie viele Autoren (39, 50, 51) beschreiben. Durch Untersuchungen, nach denen Blutzuckerkurven bei Glukose - Doppelbelastungstests im hohen Alter auftreten können, die bei jüngeren Patienten als pathologisch anzusehen wären, konnten MOHNIKE und LISEWSKI (75) die Annahme bestätigen, daß im Alter die Insulinfreisetzung durch sonst in früheren Lebensjahren adäquate Stimulation beeinträchtigt sei. Der i.v. Tolbutamidtest ist nach JAHNKE (51), KAPLAN (55) und KNICK (59) auch altersabhängig, aber man kann keinen generellen Kurvenverlauf festlegen. Jedenfalls ist die Altersabhängigkeit bei diesem Test nach PIETSCHMANN (87) geringer als bei Glukosetoleranztests. Nach VECCIO (107) fand sich eine " signifikante " Korrelation zwischen Tolbutamidtest und Glukosetoleranztest. Beide Tests änderten sich auffällig mit dem Alter, waren aber unabhängig vom Körpergewicht.

Auch wir fanden eine " signifikante " Übereinstimmung von dem i.v. Tolbutamidtest mit dem oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT, wenn beide Tests kurz hintereinander innerhalb von drei bis vier Tagen durchgeführt wurden. Gegenüber 68 von gleichlautenden Testergebnissen fanden sich in 32% der Resultate Diskrepanzen. Ein normaler i.v. Tolbutamidtest war in 28% der Fälle mit einem pathologischen STAUB TRAUGOTT Test kombiniert. Erklärt kann dieser Befund wahrscheinlich dadurch werden, daß das Alter der Patienten, das bei unseren Fällen meist relativ hoch ist, welches die Kohlenhydrat - Toleranz wie eben ausgeführt sehr beeinflußt, völlig unbeachtet blieb, ebenso zum Beispiel ein Leberleiden, welches in unserem Krankengut recht häufig vertreten ist, oder eine starke Adipositas.

In prognostischer Hinsicht, also im Hinblick auf den weiteren Verlauf, schneidet bei unserem Krankengut der orale Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT besser ab als der i.v. Tolbutamidtest, bei dem kein statistischer Zusammenhang zwischen Testergebnis und Verlauf zu finden war, welcher sich bei ersterem finden ließ. Dies erklärt sich sehr wahrscheinlich durch das dreifache Patientenmaterial, welches nach einer oralen Glukose - Doppelbelastung nach STAUB TRAUGOTT zur weiteren Beobachtung zur Verfügung stand. Daher ist dieses Resultat mit großen Vorbehalten zu betrachten.

Bei den von uns verglichenen Fällen fand sich keine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft durch Kombination von einem oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT mit einem i.v. Tolbutamidtest. Der Zusammenhang der Aussage einer solchen Testkombination mit dem weiteren Verlauf ist zwar " statistisch auffällig ", aber nicht " signifikant ". Sie ist damit nicht besser, als die prognostische Valenz von einem allein durchgeführten STAUB TRAUGOTT Versuch.

Allerdings hat der i.v. Tolbutamidtest einige entscheidende Vorteile gegenüber dem oralen Glukose - Doppelbelastungs-

test, wie GUTSCHE (42) feststellt: Kürzere Versuchsdauer und weniger Blutentnahmen, also geringere Belastung für den Patienten und das Labor, bessere Reproduzierbarkeit und angeblich höhere Spezifität, welche ihm ja von KAPLAN (55) abgesprochen wurde.

Auch FIETSCHMANN (87) billigt dem Tolbutamidtest eine dem Cortison - Glukosetoleranztest und dem oralen Glukosetoleranztest überlegene Spezifität zu. Auch er betont die bessere Reproduzierbarkeit des Tests und zusätzlich die geringere Abhängigkeit des Ergebnisses von extrainsulinären Faktoren. Dafür aber soll der i.v. Tolbutamidtest weniger empfindlich sein als die Glukosebelastung, so daß ein latenter Diabetiker auch einmal nicht erfaßt werden kann. Abschließend wird der i.v. Tolbutamidtest von ihm aber als wertvolle Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten bezeichnet.

IV. ZUSAMMENFASSUNG:

Bei insgesamt 163 Patienten wurde der i.v. Tolbutamidtest im Vergleich zum oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT untersucht. Der i.v. Tolbutamidtest wurde mit dem " T_3 - Verfahren " nach LANGE und KNICK (39, 70) ausgewertet. Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des " χ^2 - Tests " gewonnen.

Es fanden sich dabei folgende Ergebnisse:

Der orale Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT ist bei kurzfristiger Wiederholung nicht reproduzierbar; aber führt man ihn nach einem längeren zeitlichen Intervall erneut durch, so ist das Testergebnis des zweiten Tests " signifikant " übereinstimmend mit dem Resultat des ersten Tests.

Werden ein oraler Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT und ein i.v. Tolbutamidtest fast gleichzeitig im Abstand von drei bis vier Tagen durchgeführt, so findet sich ein " statistisch gesicherter " Zusammenhang zwischen den beiden Testergebnissen.

Die prognostische Information, die der orale Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT liefert, ist, wahrscheinlich als Folge der größeren Anzahl der klinisch weiter verfolgten Patienten nach diesem Test, besser als die des i.v. Tolbutamidtests, bei dem nur wenige Patienten in klinischer Kontrolle blieben.

Die prognostische Valenz wird durch Kombination der beiden Testverfahren nicht gegenüber dem Aussagewert des Einzeltests verbessert; dagegen verbessert sich die Aussagekraft im Hinblick auf den weiteren Verlauf durch zwei in einem größeren zeitlichen Abstand von einander durchgeführten oralen Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT.

Bei der Bewertung des Ergebnisses des STAUB TRAUGOTT - Tests muß man alle Beurteilungskriterien der Blutzuckerkurve als gleichwertig bezeichnen.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S:

- 1 ANDERS, R., H. LANGS, T. POZEFSKY, R. SWERLOFF and R. J. GREGERMAN: Alterations in Carbohydrate Metabolism with Age.
7 th Intern. Congr. of Gerontology. Wien, 29.6.1966
- 2 APPEL, W.: Zur Kritik von Stoffwechseluntersuchungen.
Verhandl. dtsh. Gesellsch. inn. Med. Kong. 55 (1949), 334 - 335
- 3 BAIER, H., B. KNICK, A.v.d. EMDEN, J. RUCKES: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Med. Welt, Nr. 35 / 36 (Stuttg. 1964), 1813 - 1822 u. 1861 - 1864
- 4 BAIER, H., F. ROTHER, H. BAUER und B. KNICK: Leberbioptische Befunde bei verschiedenen Formen von Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 89 - 94
- 5 BARRETO, H. P., L. RECAN: Tolbutamide studies in pre-diabetics.
Ann. N. York Acad. Sc. 74 (1959), 560 - 563
- 6 BEARN, A. G., B. H. BILLING and S. H. SHERLOCK: Response on the liver to insulin; hepatic vein catheterization studies in man.
Giba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VI: Hormonal factors in carbohydrate metabolism.
London 1953, p. 250
- 7 BELSER, F. G., W. BERGER: Der diagnostische Wert des intravenösen Tolbutamidtests.
Schweiz. Med. Wschr. 94 (1964), 1818 - 1824
- 8 BERINGER, A. und E. KEIBL: Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier.
Wien. med. Wschr. 106 (1956), 792 - 795
- 9 BERTRAM, F. und H. OTTO: Die Zuckerkrankheit.
Stuttgart 1963, S. 175 f.
- 10 BISCHOFF, A.: Die diabetische Neuropathie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 11 BÖHLE, E. und W. SCHRADE: Latente Kohlenhydratstoffwechselstörung bei nicht diabetischen Arteriosklerotikern.
Münch. med. Wschr. 102 (1960), 565 - 571

- 12 BOSHELL, B. R., A. S. WILENSKY, J. WYLAND and J. H. CARR:
New Oral Diagnostic Test for Diabetes Mellitus.
Metabolism 12 (1963), 108 - 116
- 13 BRAVERMAN, A. E., N. W. DREY and S. SHERRY: Hypoglycemic
action of sulfonylureas in patients with diabetes mel-
litus.
Metabolism 5 (1956), 911 - 916
- 14 CAMARINI-DAVALOS, R. A., CAULFIELD, J. B., S. B. REES et al.:
Preliminary observations on subjects with prediabetes.
Diabetes 12 (1963), 508 - 518
- 15 CAMARINI-DAVALOS, R. A.: in Leibel, B. S. and G. A. Wren-
hall (Editors), On the Nature and Treatment of Diabetes.
Amsterdam - N. York - London - Tokyo - Buenos Aires
(1965), 657 - 668
- 16 CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose; bases
théoriques et applications cliniques.
Acta gastro - enterol. Belg. 18 (1955), 803 - 845
- 17 CONARD, V., J. R. BASTENIE, P. A. KESTENS et L. KOVACS:
Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques
et application cliniques.
Acta med. Belg. Bruxelles 1 (1955), 655 - 705 et
727 - 771
- 18 CONN, J. W.: The prediabetic state in man; definition,
interpretation and implications.
Diabetes 7 (1958), 347 - 357
- 19 CONSTAM, G. R. and J. HABICHT: The intravenous tolbutamide
response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
Comptes rendus: 4^e Congrès de la Fédération interna-
tionale du Diabète, Vol. I, Genève 1961, p. 215
- 20 CONSTAM, G. R.: Wie diagnostiziert man Frühfälle von
Diabetes mellitus?
Praxis 53 (1964), 202 - 207
- 21 CRAIG, J. W., W. R. DRUCKER, M. MILLER, H. WOODWARD and
V. MOLZAHN: A comparison of the influence of tolbut-
amide and small doses of insulin on the splanchnic
output and peripheral uptake of glucose in man.
Ann. N. York Acad. Sc. 74 (1959), 537 - 547
- 22 CREUTZFELDT, W.: Klinische Beziehung zwischen Diabetes
mellitus und Leber.
Acta hepatosplenologica 6 (1959), 156 - 177

- 23 CREUTZFELDT, W.: Zur Glucose - Doppelbelastung.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 2334 - 2337
- 24 CREUTZFELDT, W. und H.-D. SÖLING: Orale Diabetestherapie
und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 15 (1960), 1 - 213
- 25 CREUTZFELDT, W., K. WILLE und H. KAUP: Intravenöse Be-
lastung mit Glukose, Insulin und Tolbutamid bei Gesun-
den, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulinomträg-
ern.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 2189 - 2193
- 26 DITZEL, J. and U. SAGILD: Morphologic and hemodynamic
changes in smaller blood vessels in diabetes mellitus;
degenerative and hemodynamic changes in bulbar con-
junctiva of normotensive diabetic patients.
New England J. Med. 250 (1954), 587 - 594
- 27 ELLENBERG, M.: Diabetic neuropathy: a consideration of
factors in onset.
Ann. Int. Med. 52 (1960), 1067 - 1075
- 28 ELLENBERG, M.: Diabetic nephropathy without manifest
diabetes.
Diabetes 11 (1962), 197 - 201
- 29 ENGELHARDT, H. T. and T. J. VECCHIO: The Long - Term Effect
of Tolbutamide on Glucose Tolerance in Adult, Asympto-
matic, Latent Diabetics.
Metabolism 14 (1965), 885 - 890
- 30 ERBSLÖH, F. und A. SCHRADER: Klinische Betrachtungen der
Pathogenese von neurologischen Erkrankungen beim
Diabetes mellitus.
Med. Klin. 58 (1963), 50 - 56
- 31 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: Sulfonylurea symposium;
Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in
normal men and in diabetic subjects.
Metabolism 5 (1956), 820 - 839
- 32 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: Approach to prediction of
diabetes mellitus by modification of glucose tolerance
test with cortisone.
Diabetes 3 (1954), 296 - 304
- 33 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: Prediabetic conditions and
early detection of diabetes.
Comptes rendus: 4^e Congrès de la Fédération inter-
nationale du Diabète, Vol. I, Genève 1961, p. 167

- 34 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: Comments on the cortisone -
glucose - tolerance test.
Diabetes 10 (1961), 63 - 67
- 35 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: The prediabetic state: a
concept of dynamic resistance to a genetic diabeto-
genic influence.
Diabetes 11 (1962), 335 - 338
- 36 FLIEGEL, G., R. BARGHEER, M. HEINDORF, R. FISCHER und
E. MICHALIK: Der Kortikoid - Glukose - Test zur Veri-
fizierung des latenten Diabetes mellitus.
Med. Welt 25 (1965), 1408 - 1410
- 37 FRANKSON, J. R., H. A. OOMS, R. BELLENS, V. CONARD and
J. R. BASTENIE: Physiologic significance of the i.v.
glucose tolerance test.
Metabolism 11 (1962), 482 - 500
- 38 FÜHR, J.: Blutzuckerbestimmungen im Krankenaus.
aus: Fortschritte der Diabetesforschung,
G. Thieme Verlag Stuttgart 1963, p. 89 - 92
- 39 GLATZEL, H.: Die Ernährung des alternden Menschen.
Ergebn. inn. Med. N. F. 19 (1963), 207 - 273
- 40 GOTO, Y.: Significance of the two dose glucose tolerance
test; criticism of the Staub effect.
Metabolism 4 (1955), 323 - 332
- 41 GOTO, Y., J. KATO, A. TAKANAMI and A. OMEDA: Detection
of prediabetes by glucosetolerance test sensitised
by prednisolone.
Lancet 2 (1960), 461 - 465
- 42 GUTSCHE, H.: Zur Frühdiagnostik des Diabetes mellitus.
Zschr. ärztl. Fortbild. 52 (1963), 626 - 630
- 43 HAAS, H. G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlenhydratauf-
nahme auf den Blutzuckerabfall vom Tolbutamid - Test.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1964), 317 - 319
- 44 HAGEDORN, H. C. und B. N. JENSEN: Zur Mikrobestimmung
des Blutzuckers mittels Ferricyanid.
Biochem. Zschr. 135 (1923), 46
- 45 HASSELBLATT, A.: Aktivierung von gebundenem Insulin im
Serum durch Tolbutamid.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1. Symposium des
Dtsch. Diabetes - Komitees, Stuttgart 1963, p. 50 - 56
- 46 HEINSEN, H. A.: Zur Diagnostik des Diabetes mellitus.
Med. heute 13 (1964), 275 - 277

- 47 HUGGET, A. S. and D. A. NIXON: Enzymic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66 (1957), 12 - 14
- 48 HUGGET, A. S. and D. A. NIXON: Use of glucose oxidase, peroxidase and O-dianisidine in determination of blood and urinary glucose.
Lancet, London 273 (1957), 368 - 370
- 49 JACKSON, W. P. U.: The cortisone - glucose tolerance test with special reference to the prediction of diabetes.
Diabetes 10 (1961), 33 - 40
- 50 JAHNKE, K., A. BREITBACH und H. BLANK: Bewertung und Behandlung des Diabetes mellitus im Alter.
Internist 2 (1962), 185 - 198
- 51 JAHNKE, K.: Die Glukose -, Cortison - Glukose - und Rastinon - Belastungsproben bei älteren Personen.
In: Fortschritte der Diabetesforschung, 1. Symposium des Dtsch. Diabetes - Komitees, Stuttgart 1963, p. 167 - 170
- 52 JOHN, H. J.: Statistical study of 6000 cases of diabetes.
Ann. Int. Med. 33 (1950), 925 - 940
- 53 KADE, H. und H. DIETEL: Die Prognose der Schwangerschaft bei prädiabetischen und diabetischen Frauen.
Dtsch. Med. Wschr. 77 (1952), 673 - 675
- 54 KALK, A.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959), 1117 - 1121
- 55 KAPLAN, N. M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation.
Arch. Int. Med. 107 (1961), 212 - 224
- 56 KATSCH, G.: Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 1331 - 1332
- 57 KERP, L., W. CREUTZFELDT und S. STEINHILBER: Wird die Insulin - Antikörperbildung durch Tolbutamid in vitro beeinflusst?
In: Fortschritte der Diabetesforschung; 1. Symposium des Dtsch. Diabetes - Komitees, Stuttgart 1963, p. 57 - 61
- 58 KIBLER, R. F. and G. GORDON: Effect of tolylsulfonylurea on net splanchnic glucose production in man.
I. Laborat. Clin. Med. 48 (1956), 824 - 832

- 59 KNICK, B.: Zur klinischen Verwendung der oralen Antidiabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe.
Ärztl. Wschr. 13 (1958), 618 - 623
- 60 KNICK, B.: Die Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate auf die gesunde und kranke Leber.
Med. Boehringer 2 (1963), 34 - 42
- 61 KNICK, B., H.-J. LANGE und K. HECKMANN: Studien über Adipositas und Fettleber als latent - diabetische Stoffwechselsituation.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1286 - 1289
- 62 KNICK, B., H. BAIER, D. BEHRENS, F. ROTHER und K. HECKMANN: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Dtsch. Ges. Verd.-Stoffw. krkh., Wiesbaden 1964
Gastroenterologia, Suppl. ad Vol. 104 (1965), 196 - 203
- 63 KNICK, B.: Orale Therapie diabetischer Frühstadien.
Vortr. I. Symposion Soc. Diabetol. Ital., Catania 1966
- 64 KNICK, B.: Moderne Methoden der Diabetesdiagnostik.
Dtsch. Ärzteblatt 65 (1968), 75 - 79 u. 133 - 137
- 65 KÖHLER, R.: Die Glukosebelastung als Leberfunktionsprobe.
Zschr. inn. Med. 12 (1957), 458 - 462
- 66 KOHL, H. und H. DAHMANN: Blutzuckerbelastungen in verschiedenen Lebensaltern.
Zschr. Altersforsch. 11 (1940), 310 - 314
- 67 KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
In: Biochemisches Taschenbuch, Hrsg. H. M. Rauen, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956
- 68 LAMBERT, T. H., R. B. JOHNSON and G. R. PAUL: Glucose and cortisone-glucose tolerance in normal and " pre-diabetic " humans.
Ann. Int. Med. 54 (1961), 916 - 923
- 69 LANGE, H.-J. und B. KNICK: Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtests.
Klin. Wschr. 43 (1965), 215 - 220
- 70 LANGE, H.-J. und B. KNICK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests.
Med. Klin. 59 (1964), 1975 - 1978
- 71 MALINS, J. M. and M. G. FITZGERALD: Childbearing prior to recognition of diabetes, recollected birth weights and stillbirth rate in babies to parents who developed diabetes.
Diabetes 14 (1965), 175 - 178

- 72 MEHNERT, H., H. MATHIES, M. HEINSIUS und W. SEITZ: Untersuchungen über den diagnostischen Wert der intravenösen Belastung mit Tolbutamid.
Klin. Wschr. 40 (1962), 1218 - 1221
- 73 MEHNERT, H.: Aktuelle Diabetesprobleme in Klinik und Praxis.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 744 - 750
- 74 MIRSKY, J. A., D. DIENGOTT and H. DOLGER: Hypoglycemic action of sulfonylureas in patients with diabetes mellitus.
Science 123 (1956), 583 - 584
- 75 MOHNIKE, G. und LISEWSKI: Stoffwechselkrankheiten im Alter.
Dtsch. Gesd. wes. 18 (1963), 213 - 221
- 76 MOSENTHAL, H. O. and E. BARRY: Criteria for and interpretation of normal glucose tolerance tests.
Ann. Int. Med. 33 (1950), 1175 - 1194
- 77 MOYER, J. H. and C. R. WOMACK: Glucose tolerance tests; relative validity of 4 different types of tests.
Texas J. Med. 46 (1950), 763 - 768
- 78 MÜTING, D.: Die Rolle der Leber im Eiweisstoffwechsel und der Entgiftungsfunktion bei Prädiabetes und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 40 (1962), 105 - 107
- 79 MÜTING, D.: Früherkennung des Diabetes mellitus in Praxis und Klinik.
Med. Welt 17 (1966), 1733 - 1738
- 80 NEWBURGH, H. L.: Control of hyperglycemia of obese " diabetics " by weight reduction.
Ann. Int. Med. 17 (1942), 935 - 939
- 81 OBERDISSE, K., H. BLANK und K. A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962), 446 - 453
- 82 OTTO, H. und A. KÖRNER: Erhöhung der Insulinaktivität des Serums in vitro durch Inkubation mit Sulfonylharnstoffen.
In: Fortschritte der Diabetesforschung; 1. Symposium des Dtsch. Diabetes - Komitees, Stuttgart 1963, p. 62 - 65
- 83 PANZRAM, G.: Prospektive Untersuchungen über die Remissionsfähigkeit des durch Reihenuntersuchungen entdeckten Diabetes mellitus.
Med. Klin. 60 (1965), 1233 - 1236
- 84 PETRIDES, P.: Der latente Diabetes, seine Erkennung und Prophylaxe.
Med. Klin. 58 (1963), 70 - 73

- 85 PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Sammlung Götschen, Band 747 / 747a, Berlin 1962
- 86 PFEFFER, K. H., K. J. FUCHS, W. MICHEL und H. K. FOERDERER:
Die Wirkung von intravenös und oral verabreichten N₁ -
sulfonilyl - N₂ - n - butylcarbamid (BZ 55) auf den
Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Ärztl. Wschr. 12 (1957), 260 - 267
- 87 PIETSCHMANN, H.: Die Erkennung des latenten Diabetes mel-
litus.
Wien. Zschr. Inn. Med. 46 (1965), 177 - 190
- 88 RANKIN, T. J., R. L. JENSON and M. H. DELP: Oral glucose
tolerance as test of liver function.
Gastroenterology 25 (1953), 548 - 552
- 89 RECENT, L. and G. L. FISCHER: Studies on the mechanism
of tolbutamide hypoglycemia in animal and human sub-
jects.
Ann N. York Acad. Sc. 71 (1957), 62 - 70
- 90 SANDERS, M. J.: The effect of prednisolone on glucose
tolerance in respect to age and family history of
diabetes mellitus.
Diabetes 10 (1961), 41 - 45
- 91 SCHLIACK, V.: Vor - und Frühsymptome des Diabetes mellitus.
Ztschr. ges. inn. Med. 7 (1952), 507 - 513
- 92 SCHMIDT, F. H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose
und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961), 1244 - 1247
- 93 SCRIBA, P. C. und K. SCHWARZ: Zur Früherfassung einer
latenten diabetischen Stoffwechsellage.
Münch. Med. Wschr. 106 (1964), 1522 - 1527
- 94 SEARLE, G. L., G. E. MORTIMORE, R. E. BUCKLEY and W. A.
REILLY: Plasmaglucoze turnover in humans as studies
with C¹⁴ glucose: influence of insulin and tolbut-
amide.
Diabetes 8 (1959), 167 - 173
- 95 SELTZER, H. S. and W. L. SMITH: Insulin activity in pan-
creatic venous blood: enhancement by glucose and some
hypoglycemic agents.
Clin. Res. 8 (1960), 85 - 87
- 96 STAUB, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach Ver-
abfolgung kleiner Glucosemengen.
Zschr. klin. Med. 91 (1921), 44

- 97 STAUB, H.: Bahnung im intermediären Zuckerstoffwechsel.
Biochem. Zschr. 118 (1921), 93
- 98 STAUB, H.: Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes.
Stuttgart 1956
- 99 STRAUZENBERG, S. E.: Über die Brauchbarkeit verschiedener Funktionsproben des Kohlenhydratstoffwechsels zur Erkennung latent oder prädiabetischer Zustände.
Dtsch. Gesundh. - Wes. 18 (1963), 954 - 959 u.
1006 - 1011
- 100 SÜDHOF, H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Therap. Monat 2 (1960), 203 - 207
- 101 TRAUGOTT, C.: Über das Verhalten des Blutzuckers bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckernahrung und dessen Bedeutung für die Leberfunktion.
Klin. Wschr. 1 (1922), 2384
- 102 UNGER, R. H. and L. L. MADISON: A new diagnostic test of early diabetes mellitus.
Clin. Res. Proc. 2 (1957), 187 - 193
- 103 UNGER, R. H.: The standard two - hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia.
Ann. Int. Med. 47 (1957), 1138 - 1153
- 104 UNGER, R. H. and L. L. MADISON: Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non - diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 37 (1958), 627 - 630
- 105 UNGER, R. H. and L. L. MADISON: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Diabetes 7 (1958), 455 - 462
- 106 VECCIO, T. J., D. L. SMITH, H. L. OSTER and R. BRILL: Oral sodium tolbutamide in the diagnosis of diabetes mellitus.
Diabetes 13 (1964), 30 - 36
- 107 VECCIO, T. J., H. L. OSTER and D. L. SMITH: Oral Sodium Tolbutamide and Glucose Tolerance Tests.
Arch. Intern. Med. 115 (1965), 161 - 166
- 108 VOGEL, T., K. - J. HEMPEL und H. - J. LANGE: Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit flächenhafter Blutungen bei cerebralen Erkrankungen.
Beitr. path. Anat. 129 (1964), 394 - 400

- 109 WEST, K. M., J. A. WULFF, D. G. REIGEL and D. T. FITZ-
GERALD: Oral Carbohydrate Tolerance Tests.
Arch. Intern. Med. 113 (1964), 641 - 648
- 110 WHITEHOUSE, F. W. and W. L. LOWRIE: The intravenous
tolbutamide response test: Initial observations.
J. Michigan Med. Soc. 59 (1960), 1540 - 1542
- 111 WILDHIRT, E.: Leberdegeneration und chronische Hepatitis.
Ther. Gegenw. 100 (1961), 237 - 241
- 112 WILKERSON, H. J., F. K. BUTLER and J. O. FRANCIS: The
effect of prior carbohydrate intake on the glucose
tolerance test.
Diabetes 9 (1960), 386 - 391
- 113 WILKERSON, H. L. C.: in T. S. Danowski (Editor) Dia-
betes mellitus, Diagnosis and Treatment.
Amer. Diab. Ass. Inc. New York (1964), p. 31 f.
- 114 Wld. Hlth Org. Techn. Rep. Ser., 6 (1965), 310. Zitat
nach KNICK, B. (s. Nr. 64)
- 115 Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser., 13 (1965), 312
Zitat nach KNICK, B. (s. Nr. 64)

VI. A N H A N G :

Tabellen: 1 - 18

Tabelle 1

Zusammenhang zwischen zwei Glukosetoleranztests in kurzer zeitlicher Wiederholung (nicht mehr als zwei Monate Differenz zwischen beiden Tests).

			1. Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
2. Glukose- toleranz- test	patho- logisch	n_{ij}	6	1	7
		e_{ij}	5,72	1,27	
	normal	n_{ij}	3	1	4
		e_{ij}	3,27	0,72	
Summe			9	2	11

Fisher 61,82 %. Statistisch nicht gesichert.

Tabelle 2

Zwei Glukosetoleranztests innerhalb von zwei Jahren wiederholt. (Zeitliche Entfernung zwischen beiden Tests mindestens zwei Monate).

			1. Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
2. Glukose- toleranz- test	patho- logisch	n_{ij}	19	1	20
		e_{ij}	14,857	5,143	
	normal	n_{ij}	7	8	15
		e_{ij}	11,143	3,857	
Summe			26	9	35
$f = 1$ $\chi^2 = 10,483$ $P < 1\%$					

Tabelle 3

Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT und
i.v. Tolbutamidtest bei gleichzeitiger Durchführung.

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
Tolbutamid- test	patho- logisch	%	54	24	70
		n_{ij}	55	15	
		e_{ij}	43,374	26,626	
	normal	%	46	76	93
		n_{ij}	46	47	
		e_{ij}	57,626	35,374	
Summe			101	62	163
f = 1 $\chi^2 = 13,15$ P < 1%					

Tabelle 4

Prognostische Information des STAUB TRAUGOTT Tests.
(Verlaufsbeobachtung sechs Monate bis zu einem Jahr).

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
nach Beobach- tung	später Dia- betes	n_{ij}	3	0	3
		e_{ij}	2,063	0,938	
	später kein Dia- betes	n_{ij}	8	5	13
		e_{ij}	8,938	4,063	
Summe			11	5	16
Fisher $\approx 29,46$ % Statistisch nicht gesichert.					

Tabelle 5

Glukosetoleranztest mit Beurteilung des Verlaufs.
(Verlaufsbeobachtung beträgt eins bis zwei Jahre).

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
Verlauf	später Dia- betes	n_{ij}	7	0	7
		e_{ij}	5,108	1,892	
	später kein Dia- betes	n_{ij}	20	10	30
		e_{ij}	21,892	8,108	
Summe			27	10	37
$f = 1$ $\chi^2 = 3,198$ $P > 5\%$					

Tabelle 6

Prognostische Valenz des oralen Glukose - Doppelbelastungs-
test nach STAUB TRAUGOTT.

(Verlaufsbeobachtung mehr als zwei Jahre).

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
Verlauf	später Dia- betes	%	23	6	
		n_{ij}	7	1	8
		e_{ij}	5,217	2,783	
	später kein Dia- betes	%	77	94	
		n_{ij}	23	15	38
		e_{ij}	24,783	13,217	
Summe			30	16	46

$f = 1$ $\chi^2 = 2,120$ $P > 5\%$

Tabelle 7

Glukosetoleranztest mit Beurteilung des Verlaufs. (Verlaufs-
beobachtung beträgt sechs Monate bis über zwei Jahre. Zusam-
menfassung von Tabelle 4 bis 6).

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
Verlauf	später Dia- betes	%	25	3	18
		n_{ij}	17	1	
		e_{ij}	12,364	5,636	
	später kein Dia- betes	%	75	97	81
		n_{ij}	51	30	
		e_{ij}	55,636	25,364	
Summe			68	31	99
f = 1 $\chi^2 = 6,785$ P < 1%					

Tabelle 8

Aussagekraft des Tolbutamidtests im Hinblick auf den Verlauf.
(Verlaufsbeobachtung beträgt mindestens sechs Monate.)

			Tolbutamidtest		Summe
			pathologisch	normal	
Verlauf	später Dia- betes	n_{ij}	6	3	9
		e_{ij}	3,900	5,100	
	später kein Dia- betes	n_{ij}	7	14	21
		e_{ij}	9,100	11,900	
Summe			13	17	30
$f = 1$ $\chi^2 = 2,851$ $P > 5\%$					

Tabelle 9

Glukosetoleranztest mit Beurteilung des Verlaufs. (Verlaufsbeobachtung beträgt mindestens sechs Monate. Dieselben Fälle, bei denen ein Tolbutamidtest mit Verlaufsbeobachtung vorliegt.)

			Glukosetoleranztest		Summe
			pathologisch	normal	
Verlauf	später Dia- betes	n_{ij}	9	0	9
		e_{ij}	6,00	3,00	
	später kein Dia- betes	n_{ij}	11	10	21
		e_{ij}	14,00	7,00	
Summe			20	10	30
f = 1 $\chi^2 = 6,43$ P < 5%					

Tabelle 11

Kombination von Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB
 TRAUGOTT und Tolbutamidtest mit Beurteilung des Verlaufs.
 (Verlaufsbeobachtung mindestens sechs Monate.)

Tolbutamidtest		pathologisch	path. norm.	normal	Summe
Glukosetoleranztest		pathologisch	norm. path.	normal	
Verlauf: später Diabetes	n_{ij}	6	3	0	9
	e_{ij}	3,00	3,90	2,10	
Verlauf: später kein Diabetes	n_{ij}	4	10	7	21
	e_{ij}	7,00	9,10	4,90	
Summe		10	13	7	30
$f = 2$ $\chi^2 = 7,582$ $P < 5\%$					

Tabelle 15

Kombination von zwei Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT mit Beurteilung des Verlaufs. (Zeitliche Entfernung zwischen beiden Tests nicht mehr als zwei Monate. Verlaufsbeobachtung mindestens sechs Monate.)

1. Glukosetol.Test		path.	path. norm.	normal	Summe
2. Glukosetol.Test		path.	norm. path.	normal	
Verlauf: später Diabetes	n_{ij}	1	1	0	2
	e_{ij}	1,091	0,727	0,182	
Verlauf: später kein Diabetes	n_{ij}	5	3	1	9
	e_{ij}	4,909	3,273	0,818	
Summe		6	4	1	11
Fisher 81,81,0 statistisch nicht gesichert.					

Tabelle 16

Kombination von zwei Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB
TRAUGOTT mit Beurteilung des Verlaufs. (Zeitliche Distanz zwi-
schen beiden Tests mindestens zwei Monate, Verlaufsbeobachtung
mindestens sechs Monate.)

1. Glukosetoleranzt.		path.	path. norm.	norm.	Summe
2. Glukosetoleranzt.		path.	norm. path.	norm.	
Verlauf: später Diabetes	n_{ij}	9	0	0	9
	e_{ij}	4,886	2,057	2,057	
Verlauf: später kein Diabetes	n_{ij}	10	8	8	26
	e_{ij}	14,114	5,943	5,943	
Summe		19	8	8	35
$f = 2$ $\chi^2 = 10,209$ $P < 1\%$					

Tabelle 17

Beurteilung der einzelnen Bewertungskriterien des Glukose - Doppelbelastungstests nach STAUB TRAUGOTT im Hinblick auf den Verlauf. (Beobachtungsdauer mindestens sechs Monate.)

Kriterium:1	+				-								Summe
Kriterium:2	+		-		+				-				
Kriterium:3	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Kriterium:4					+	-	+	-	+	-	+	-	
Verlauf: kein Diabetes	4	7	3	1	2	3	2	6	6	10	7	30	81
Verlauf: später Diabetes	0	2	4	2	1	1	1	0	1	4	1	1	18
Summe	4	9	7	3	3	4	3	6	7	14	8	31	99

Kriterium 1 : 2. Gipfel höher als 1. Gipfel,

Kriterium 2 : Endwert höher als Ausgangswert,

Kriterium 3 : Einzelwerte über 170 mg%,

Kriterium 4 : Eingipflichkeit der Blutzuckerkurve.

Tabelle 18

Beurteilung der einzelnen Bewertungskriterien des oralen Glukose - Doppelbelastungstest nach STAUB TRAUGOTT im Hinblick auf den Verlauf.

		mindestens ein Kriterium positiv	alle vier Kriterien negativ	Summe
nach Beobachtung: kein Diabetes	%	75	97	
	n_{ij}	51	30	81
	e_{ij}	55,63	25,36	
nach Beobachtung: Diabetes	%	25	3	
	n_{ij}	17	1	18
	e_{ij}	12,36	5,63	
Summe		68	31	99
$f = 1$ $\chi^2 = 6,785$ $P < 1\%$				

Bewertungskriterien:

1. Zweiter Gipfel höher als der erste Gipfel,
2. Endwert höher als Ausgangswert,
3. Einzelwerte über 170 mg%,
4. Eingipflichkeit der Kurve.

Herrn Professor Dr. Knick schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas meiner inaugural-Dissertation und für seine stets fürsorgliche Beratung und wissenschaftlich richtungsweisenden Ratschläge.

Ebenso danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. Lange (Institut für Med. Statistik und Dokumentation; Direktor: Prof. Dr. Dr. Koller), der mir auf dem Gebiet der medizinischen Statistik überaus wertvolle Hinweise gab.

Herrn Professor Dr. Schölmerich, Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

In Brünn bin ich am 18.1.1942 als erstes Kind des kaufmännischen Angestellten Rudolf Krösser und seiner Ehefrau Maria, geborene Strassensky, geboren.

1945 wurden wir aus dem Sudetengau vertrieben.

1946 zogen wir nach Jena. Dort besuchte ich drei Jahre die Volksschule. 1951 mußten wir aus politischen Gründen die Ostzone verlassen.

Von 1952 bis 1961 besuchte ich in Trier die Städt. Studienanstalt und erwarb dort das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Johannes Gutenberg - Universität das Studium der Medizin, an der ich am 28.2.1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 21.10.1963 die ärztliche Vorprüfung bestanden habe. Am 3.8.1967 beendete ich das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen an der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz. Seit 1967 bin ich verheiratet. Im Juni 1968 kam unser Sohn zur Welt.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8800 BAMBERG · Markusplatz 22 · Tel.: 09 51/6 2794